larevuedupraticien

314, Bureaux de la Colline,
92213 Saint-Cloud Cedex
Tél. : 01 55 62 68 00 Fax : 01 55 62 68 12
revprat@gmsante.fr
www.larevuedupraticien.fr

larevuedupraticien®
est une publication de **GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS**
Principal actionnaire : ATMED SAS
www.globalmediasante.fr

GMSANTÉ

Capital de 4 289 852 €
Durée de 99 ans à compter du 30.03.99
ISSN : 0035-2640 - Dépôt légal à parution
N° de commission paritaire : 0217 T 81658

IMPRESSION : SIEP, 77590 Bois-le-Roi



Jean Deleuze
Rédacteur en chef

Transgresser pour avancer

Alors que les progrès médicaux semblent s'additionner les uns aux autres dans une logique dominée par l'*evidence-based medicine* et de nécessaires règles éthiques, on oublie combien la transgression est souvent indissociable de bien des avancées médicales. C'est ce que montre un ouvrage passionnant qui rapporte les témoignages de médecins et de patients sur les débuts tumultueux de la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale, il y a une soixante d'années, lorsque apparurent presque simultanément les techniques de dialyse et les premières greffes rénales.[1]

Confrontés à la mort inéluctable de leurs patients, les médecins ne cessèrent d'innover mais aussi de tâtonner face à des obstacles de toute nature. Ainsi le dilemme de Jean Hamburger en 1961 face à une fillette de 14 ans condamnée par la maladie. La seule solution était que sa sœur jumelle en parfaite santé lui donne un rein (seul ce cas permettait d'éviter l'incontrôlable réaction de rejet). Mais était-il possible de mettre un tel marché entre les mains d'une enfant ? La petite fille était d'accord, mais son consentement était-il vraiment recevable ? Interrogé, le ministère de la Justice indiqua que *« le prélèvement d'un organe à un sujet sain pouvait être assimilé à des coups et blessures volontaires, donnant à l'intervention projetée un caractère délictuel »*, tout en précisant que *« le chirurgien serait dégagé de toute responsabilité pénale, compte tenu de la contrainte morale résultant de l'état de nécessité où il se trouvait »*, interprétation qui permit l'intervention, une psychologue ayant estimé par ailleurs que la petite donneuse était bien consciente de son acte… Plus tard, les prélèvements sur des sujets en état de mort encéphalique apparurent à beaucoup une transgression insupportable : profanation du corps, doute sur la définition de la mort, dévoiement de moyens, viol des familles endeuillées. Les oppositions furent brutales entre les équipes de réanimation et les « vautours » venus récupérer les reins, alors que préleveurs et greffeurs étaient encore les mêmes (ce qui est désormais exclu) et que la confusion régnait sur la sélection des patients à greffer. D'autres débats agitaient la dialyse. Le faible nombre d'appareils la réservait au cap difficile de l'insuffisance rénale aiguë, car on ne pouvait monopoliser un appareil pour une maladie chronique. Mais quand ils furent plus nombreux il fallut tout de même faire des choix. Tel malade était dialysé, tel autre récusé (donc condamné) par les équipes sur des critères qui aujourd'hui nous feraient bondir... Mais, avec la pression des familles et des malades, quoique souvent encore infantilisés et pris en otages, c'est ainsi que les choses avancèrent…

Un jour, Hamburger et son équipe, examinant une patiente greffée, eurent un doute : avait-elle ses règles ? Non, depuis 4-5 mois ! Mais prenait-elle bien la pilule ? Oui, mais *« elle avait fait un marché avec son mari : chacun d'entre eux la prenait un mois sur deux à tour de rôle… »*. Et c'est ainsi que *« ce fut la toute première grossesse rapportée chez une femme greffée du rein qui ait été menée à son terme. Jusque-là, nous interdisions strictement les grossesses, la seule priorité était de " faire vivre " le rein »*. Non seulement les malades ne voulaient pas mourir, mais en plus ils voulaient vivre normalement ! •



1. Caillé Y, Martinez F. *D'autres reins que les miens.* Le Cherche Midi, Paris, 2014, 222 pages, 19 €



Numéro 3 ■ Mars 2015

larevuedupraticien

www.larevuedupraticien.fr

En couverture : *Une salle commune dans un hôpital. Ciani Cesare (1854-1925). Galerie d'art moderne, Palais Pitti, Florence, Italie.* Illustration de couverture : © Archives Alinari, Florence, Dist. RMN-Grand Palais / Nicola Lorusso.
« *La plupart des malades se plaignant d'une douleur dans la région du cœur sont des nerveux…* » écrivait, en 1921, le médecin alsacien Schrumpf, élève apprécié du grand Henri Vaquez qui se réjouissait que la libération de l'Alsace l'ait rendu à sa patrie ! Schrumpf notait qu'une forme analogue de douleur « *semble être due à l'abus de tabac et surtout des cigarettes égyptiennes aromatisées, ainsi que des cigares forts de La Havane* ». L'angine de poitrine vraie existe, mais si la douleur n'est pas reliée à l'effort musculaire, il faut douter d'un diagnostic qui « *signifie toujours que la vie du malade est gravement menacée* ». « *Il est du reste bon de ne jamais se contenter des données fournies par le malade lui-même ; avant de prendre une décision, il faut l'observer longtemps, et, au risque de déclencher un accès, lui faire exercer un effort musculaire* ».[1]

[1]. Schrumpf-Pierron P. Diagnostic cardiologique. JBB Baillière, Paris, 1921.

CONTENTS

En ligne sur **www.larevuedupraticien.fr**

 Documents, rapports  Audio  Vidéo  Images

DOSSIER ADÉNOCARCINOME DU PANCRÉAS

*Dossier élaboré avec les conseils scientifiques du **Pr Jean-Robert Delpero,** institut Paoli-Calmettes, 13273 Marseille Cedex 9, France.*

RÉFÉRENCES UNIVERSITAIRES



Ce numéro est assemblé avec un encart de librairie « Meilleures ventes » destiné aux médecins et un encart « ECN » destiné aux étudiants.

RISQUE DE CANCER : UN RÔLE PRÉPONDÉRANT DU HASARD ?



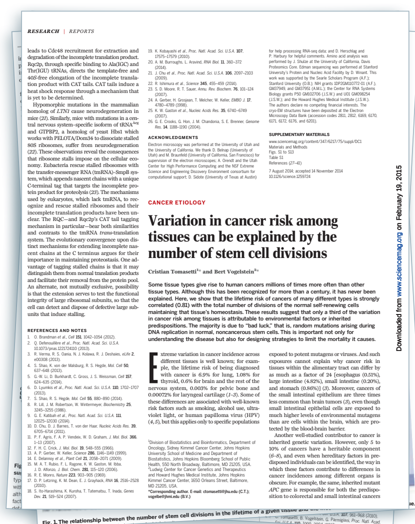
Un article publié dans *Science* montre, pour un organe donné, une corrélation très forte entre le risque de cancer et le nombre de divisions de cellules souches et déduit que près des deux tiers du risque pourraient être liés au hasard, le tiers restant étant lié à des facteurs sur lesquels on peut agir, ce qui n'est pas une proportion négligeable.

Catherine Hill

Institut Gustave-Roussy, service de biostatistiques et d'épidémiologie ; Inserm U1018 ; université Paris-Sud, 94805 Villejuif, France.
catherine.hill@gustaveroussy.fr

En janvier 2015, C. Tomasetti et B. Vogelstein ont publié un court article dans *Science*[1] (fig. 1) qui a entraîné des réactions très vives et des interprétations un peu erronées.

La première partie de l'article montre une corrélation forte entre le nombre de divisions des cellules souches sur la vie entière dans un organe et le risque de cancer dans cet organe cumulé aussi sur la vie entière, chacun représenté sur une échelle logarithmique (fig. 2). Le carré du coefficient de corrélation est la part de variation entre les risques de cancer dans les différents organes expliquée par le nombre de divisions des cellules souches, soit 64 %. Les auteurs en concluent que 64 % de l'hétérogénéité du risque de cancer entre les organes est due aux divisions des cellules souches, phénomène naturel incontrôlable, et donc indépendant des facteurs exogènes comme le tabac, l'alcool, les infections à papillomavirus, les hépatites B et C… ainsi que des gènes majeurs de cancer (BrCa1, BrCA2, p53…). Ils en déduisent que 64 % du risque de cancer est attribuable au hasard, ce qui est devenu dans un raccourci de communication : la


CANCER ETIOLOGY

Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions

Cristian Tomasetti[1*] and Bert Vogelstein[2*]

Some tissue types give rise to human cancers millions of times more often than other tissue types. Although this has been recognized for more than a century, it has never been explained. Here, we show that the lifetime risk of cancers of many different types is strongly correlated (0.81) with the total number of divisions of the normal self-renewing cells maintaining that tissue's homeostasis. These results suggest that only a third of the variation in cancer risk among tissues is attributable to environmental factors or inherited predispositions. The majority is due to "bad luck," that is, random mutations arising during DNA replication in normal, noncancerous stem cells. This is important not only for understanding the disease but also for designing strategies to limit the mortality it causes.

Extreme variation in cancer incidence across different tissues is well known; for example, the lifetime risk of being diagnosed with cancer is 6.9% for lung, 1.08% for thyroid, 0.6% for brain and the rest of the nervous system, 0.003% for pelvic bone and 0.00072% for laryngeal cartilage (1–3). Some of these differences are associated with well-known risk factors such as smoking, alcohol use, ultraviolet light, or human papilloma virus (HPV) (4, 5), but this applies only to specific populations exposed to potent mutagens or viruses. And such exposures cannot explain why cancer risk in tissues within the alimentary tract can differ by as much as a factor of 24 [esophagus (0.51%), large intestine (4.82%), small intestine (0.20%), and stomach (0.86%)] (3). Moreover, cancers of the small intestinal epithelium are three times less common than brain tumors (3), even though small intestinal epithelial cells are exposed to much higher levels of environmental mutagens than are cells within the brain, which are protected by the blood-brain barrier.

Another well-studied contributor to cancer is inherited genetic variation. However, only 5 to

ACKNOWLEDGMENTS

Electron microscopy was performed at the University of Utah and the University of California. We thank D. Belnap (University of Utah) and M. Braunfeld (University of California, San Francisco) for supervision of the electron microscopes; A. Orendt and the Utah Center for High Performance Computing and the NSF Extreme Science and Engineering Discovery Environment consortium for computational support; D. Sidote (University of Texas at Austin)

SUPPLEMENTARY MATERIALS

www.sciencemag.org/content/347/6217/75/suppl/DC1
Materials and Methods
Figs. S1 to S13
Table S1
References (27–41)

7 August 2014; accepted 14 November 2014
10.1126/science.1259724

Downloaded from www.sciencemag.org on February 19, 2015

FIGURE 1 L'article de C. Tomasetti et B. Vogelstein.

plupart des cancers sont « la faute à pas de chance ». Beaucoup de médias en ont conclu que puisque plus de la moitié des cancers étaient sans cause exogène, ce n'était pas la peine d'arrêter de fumer, de boire moins, de se faire vacciner contre les papillomavirus et contre le virus de l'hépatite B, d'éviter obésité et surpoids, etc. Cela est évidemment une erreur d'interprétation grave : si on vous propose un moyen de réduire de 35 % le risque de cancer en France, le refuser sous prétexte qu'on n'évite pas tous les risques est aussi déraisonnable qu'injustifié.

Cette première partie peut être discutée. Trente et un « organes » sont étudiés mais certains sont des subdivisions d'un organe déjà pris en compte (par exemple l'ostéosarcome total est représenté ainsi que les ostéosarcomes des membres supérieurs, des membres inférieurs, de la tête et du pelvis) ; d'autres sont des risques de cancer d'un même organe dans des sous-populations définies en fonction d'une exposition (cancer du poumon chez les fumeurs et chez les non-fumeurs), ou en fonction de la génétique (cancer colorectal dans la population générale ou dans la population mutée pour polypose adénomateuse familiale ou ayant un syndrome de Lynch). La corrélation changerait si on ne mettait qu'un point pour l'ensemble des ostéosarcomes, ou si on divisait chaque organe symétrique en organe gauche et organe droit, mais la corrélation semble robuste par rapport à ces changements. Par ailleurs, les 31 organes inclus dans l'étude

ne représentent qu'environ 6 % du risque de cancer aux États-Unis, mais selon un texte complémentaire[2] des auteurs, les organes étudiés peuvent être considérés comme un (petit) échantillon aléatoire de l'ensemble des organes puisque leur sélection ne dépend que de la disponibilité des données sur la division des cellules souches. Le nombre de divisions des cellules souches est calculé en supposant une durée de vie fixe de 80 ans, et cela n'est certainement pas le paramètre adéquat pour les ostéosarcomes le plus souvent pédiatriques. Étant donné l'étendue du nombre de divisions sur les organes étudiés, la prise en compte d'une correction de ce paramètre n'aurait qu'un impact minime sur l'estimation de la corrélation.

La seconde partie de l'article cherche à distinguer les effets de cette composante stochastique de la réplication des effets des autres facteurs causaux – c'est-à-dire ceux liés à l'environnement et aux mutations héréditaires. Cela est réalisé en calculant pour chaque organe le produit du nombre de divisions de cellules souches dans un organe sur la vie entière par le risque de cancer dans cet organe cumulé sur la vie entière, chacun avec une échelle logarithmique. Cet indicateur qui multiplie deux quantités qui varient sur des étendues très différentes, dix millions pour les cellules souches (de 3 millions à 3 600 milliards) et moins de 100 000 pour le risque sur la vie entière (de 3 pour 100 000 à 100 000 pour 100 000, c'est-à-dire 1), n'a pas d'interprétation raisonnable. En particulier, il dépend des unités choisies pour les deux termes du produit, ce qui n'est pas acceptable.[3] Une fois calculé ce produit, on définit une distance entre deux organes comme la différence de ces produits pour les deux organes ; cela met à égalité par exemple les îlots de Langerhans du pancréas et la vésicule biliaire (6 000 * 19 proche de 78 * 280) et l'intestin grêle et le cancer du poumon chez les non-fumeurs. Une fois muni des distances entre chaque organe, on procède à la construction d'une arborescence de clusters en rapprochant les organes les plus proches, et on rapproche un organe d'un groupe d'organes en fonction de la distance qui les sépare.

Il serait plus habituel de calculer pour chaque organe la différence entre le risque observé et le risque prédit par la droite de régression.

Si on cherche à estimer la part attribuable aux causes exogènes et génétiques par différence entre ce qui est observé et ce qu'on attend à partir du nombre de divisions des cellules souches, il serait très intéressant de remplacer les risques observés aux États-Unis, utilisés ici, par des risques observés dans un pays où le risque est particulièrement bas, par exemple le pays correspondant au dixième percentile de la distribution par pays pour chaque organe, pour éviter les valeurs aberrantes. On pourrait alors estimer le risque potentiellement évitable qui est spécifique de chaque pays.

Nous retiendrons de cet article les résultats de la première partie qui représentent une approche innovante et importante dans la compréhension de la variabilité relative des risques de cancer entre différents organes. Comme l'écrit très bien L. Altenberg,[3] la corrélation très forte observée entre les logarithmes du risque de cancer et du nombre de divisions des cellules souches sur la vie entière met en évidence un phénomène biologique réel qui mérite des investigations complémentaires.•

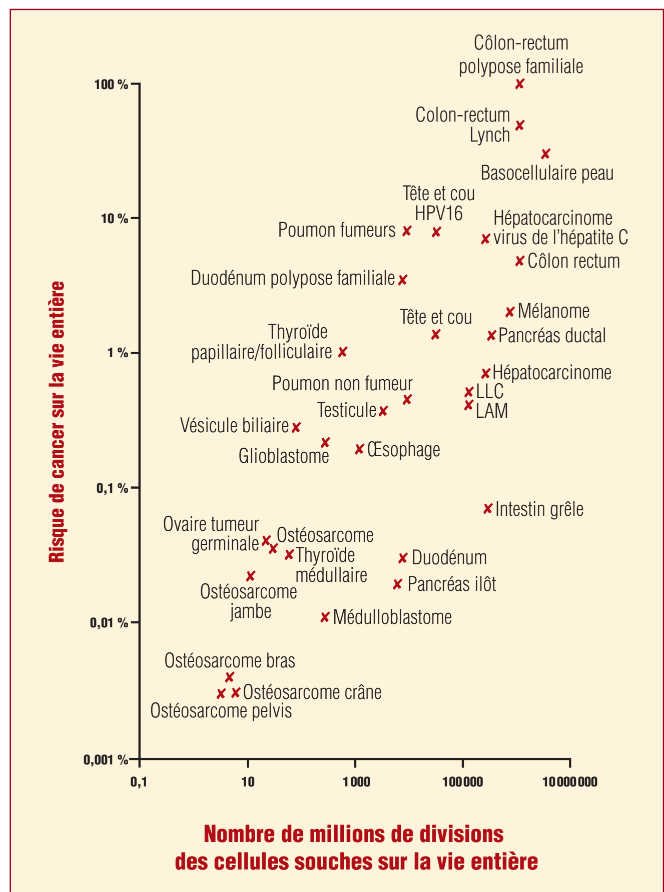


FIGURE 2 D'après Tomasetti et Vogelstein. LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; HPV 16 : papillomavirus type 16.

C. Hill déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. Science 2015;347:78-81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554788
2. Tomasetti C, Vogelstein B. Musings on the theory that variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of divisions of normal stem cells. http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1501/1501.05035.pdf
3. Altenberg L. Statistical problems in a paper on variation in cancer risk among tissues, and new discoveries. Janvier 2015. http://arxiv.org/pdf/1501.04605.pdf

HYDATIDOSE VERTÉBRO-MÉDULLAIRE

Hassan Baallal, Bouchaib Kaddiri, Cherkaoui Mandour, Miloud Gazzaz, Brahim el Mostarchid
Département de neurochirurgie, hôpital militaire d'instruction Mohammed-V, université Mohammed-V Souissi, Rabat, Maroc
baallalnch@gmail.com







CET HOMME DE 50 ANS sans antécédents, avait depuis 2 mois des névralgies intercostales de topographie D10, rebelles aux antalgiques. À l'examen clinique, on notait une masse paravertébrale gauche douloureuse en regard de D10 et un syndrome de Brown-Sequard (syndrome pyramidal homolatéral gauche associé à une hypoesthésie thermoalgésique droite par atteinte du faisceau spinothalamique). La tomodensitométrie thoracique montrait un processus expansif gauche s'étendant en endocanalaire (fig. 1), et l'imagerie par résonance magnétique (fig. 2) l'extension à la base pulmonaire. L'intervention permettait l'exérèse des kystes (fig. 3), le diagnostic de kyste hydatique étant fait par étude anatomo-pathologique et confirmé par l'examen parasitologique du kyste ; l'évolution neurologique était favorable.

La localisation vertébrale du kyste hydatique est la manifestation la plus grave et la plus fréquente de l'hydatidose osseuse. Sa fréquence est estimée à 0,5-2,5 % de toutes les localisations hydatiques, loin derrière les localisations hépatiques (60 %) et pulmonaires (30 %).[1, 2] L'échinococcose vertébrale est souvent une maladie de l'enfance révélée à l'âge adulte ; ce retard diagnostique est dû au caractère lent et insidieux de la maladie.[3] Tous les étages du rachis peuvent être atteints, cependant la région thoracique est la localisation la plus fréquente (80 %) suivie par les régions lombaire (18 %), sacrée et plus rarement cervicale.[2, 3] L'atteinte osseuse est toujours primitive et ne résulte ni de dissémination ni d'envahissement par continuité. La localisation du parasite au niveau vertébral se fait par voie hématogène. L'échinococcose vertébrale est une affection de mauvais pronostic, l'exérèse chirurgicale étant souvent incomplète.

1. **Mernigou PR, Nabib A, Goutallier D.** Hydatidose vertébrale : complications, apport de l'imagerie moderne. Rev Rhum Mal Osteoartic 1992;59:131-5.
2. **Briant JF, Richez P, Belliol E, et al.** Atteinte ostéoarticulaire d'origine parasitaire : l'échinococcose osseuse. J Radiol 1998;79:1351-7.
3. **Arana-Iniguez R.** Echinococcus in Vinken PJ, Bruyn GW (ed). Infections of nervous system. Part III. Handbook of clinical neurology. Amsterdam. North Holland 1978;35:175-208.

H. Baallal, M. Gazzaz et B. el Mostarchid déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
B. Kaddiri et C. Mandour n'ont pas transmis de déclaration d'intérêts.

COLITES MICROSCOPIQUES

D'incidence croissante, elles représentent une cause sous-estimée de diarrhée chronique à coloscopie normale. Une origine médicamenteuse et un contexte dysimmunitaire sont les principaux facteurs associés.

Gilles Macaigne
Service d'hépato-gastro-entérologie, centre hospitalier de Marne-la-Vallée, 77600 Jossigny, France.
gmacaigne@ch-lagny77.fr

Les colites microscopiques sont définies par l'inflammation chronique histologique d'une muqueuse colique endoscopiquement normale. Le terme de colite microscopique regroupe deux entités distinctes, la colite collagène, définie par un épaississement collagène de la membrane basale épithéliale supérieur à 10 µm, et la colite lymphocytaire, définie par un taux de lymphocytes intra- épithéliaux supérieur à 20 %.

Données épidémiologiques

L'incidence des colites microscopiques a considérablement augmenté au cours de ces dernières années (fig. 1),[1] estimée entre 10 et 14 % des cas de diarrhée chronique avec côlon macroscopiquement normal. Cette incidence croissante est sans doute liée à une véritable augmentation de l'incidence des colites microscopiques, mais aussi, en partie, à une meilleure connaissance de ces maladies et à leur recherche plus systématique en cas de coloscopie normale. Les colites microscopiques atteignent plus les femmes que les hommes. Elles peuvent apparaître à n'importe quel âge – quelques cas ont été rapportés chez l'enfant – mais le pic d'incidence se situe au cours des sixième et septième décennies.[2]

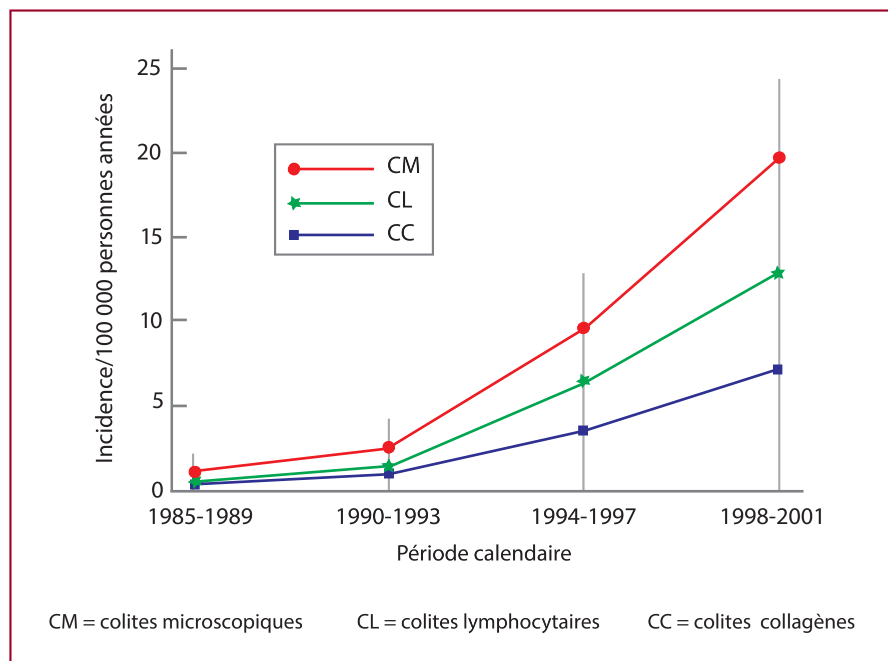


FIGURE 1 **Évolution de l'incidence des colites microscopiques, lymphocytaires et collagènes, dans le comté d'Olmsted, dans le Minnesota, entre 1985 et 2001.**
D'après la réf. 1.

Diagnostic d'une colite microscopique

Les manifestations des colites lymphocytaires et collagènes sont identiques et il est impossible de distinguer les deux entités pathologiques sur le seul tableau clinique. La diarrhée est le symptôme quasi constant, la modification de la consistance des selles par rapport à un état antérieur permettant de dater le début des troubles. L'évolution et la sévérité du tableau sont très variables d'un malade à l'autre. Les tableaux cliniques des colites microscopiques et des diarrhées fonctionnelles sont très proches et peuvent être superposables (tableau 1). Dans une étude prospective française comparant des malades ayant une colite microscopique et des troubles fonctionnels digestifs,[3] les facteurs prédictifs de colite microscopique étaient la survenue de la diarrhée après 50 ans, sa durée inférieure à 12 mois, la présence de selles nocturnes et l'existence d'une perte de poids. L'absence de douleur abdominale et l'émission de plus de 5 selles quotidiennes étaient également signifi-

TABLEAU 1

Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques entre un groupe de malades avec colites microscopiques et un groupe de malades avec diarrhée fonctionnelle

	Colites microscopiques N = 129	Diarrhée fonctionnelle N = 278	OR (IC à 95 %)	p
Sexe féminin (%)	96 (74)	192 (69)	0,88 (0,55-1,39)	NS
Âge moyen (années)	61 ± 18,8	47,2 ± 16	-	< 0,005
Âge > 50 ans (%)	94 (73)	119 (43)	3,46 (2,20-5,43)	< 0,0001
Durée moyenne de la diarrhée (jours)	483 (843)	1 107	-	< 0,0001
Durée de la diarrhée > 12 mois (%)	36 (28)	139 (50)	0,39 (0,25-0,60)	0,02
Plus de 5 selles par jour (%)	70 (54)	105 (38)	1,87 (1,23-2,85)	0,03
Selles nocturnes (%)	53 (41)	67 (24)	2,16 (1,39-3,37)	0,01
Douleurs abdominales (%)	69 (53)	196 (71)	0,45 (0,29-0,70)	< 0,0001
Perte de poids (%)	62 (48)	77 (28)	2,33 (1,51-3,59)	< 0,0001
Perte de poids moyenne (kg)	2,7 ± 1,4	1,7 ± 0,4	-	0,02
K < 3,5 mmol/L (%)	24 (19)	16 (6)	3,95 (1,90-8,17)	< 0,0001
Taux moyen d'hémoglobine (g/dL)	13,3 (1,4)	13,8 (1,5)	-	0,02
CRP > 5 mg/L (%)	25 (19)	34 (17,8)	1,77 (0,98-3,21)	0,055

CRP : protéine C-réactive ; **IC :** intervalle de confiance ; **k :** potassium ; **NS :** non significatif ; **OR :** *odds ratio*. D'après la réf. 3.

cativement plus fréquentes en cas de colite microscopique que de troubles fonctionnels. Le bilan biologique est normal dans la majorité des cas, seuls un discret syndrome inflammatoire et une hypokaliémie modérée étant notés dans 1 cas sur 5. Ces résultats plaident en faveur de la réalisation de biopsies coliques étagées à la recherche de colite microscopique chez tous les malades de plus de 45 ans ayant les critères de troubles fonctionnels digestifs avec diarrhée.

La coloscopie est normale dans près de 90 % des cas, des anomalies muqueuses minimes à type d'érythème, d'œdème, d'irrégularité vasculaire ou de friabilité muqueuse étant notées dans les autres cas.

Le diagnostic de colite microscopique repose sur les biopsies muqueuses coliques étagées qui doivent être systématiquement réalisées en cas de diarrhée chronique, même si la nature fonctionnelle de la diarrhée est suspectée. Le diagnostic de colite collagène est évoqué devant un épaississement collagène de la membrane basale épithéliale de la muqueuse rectocolique supérieur à 10 µm (la normale variant entre 5 et 7 µm) et celui de colite lymphocytaire devant l'augmentation du taux de lymphocytes intra-épithéliaux supérieur à 20 pour 100 cellules épithéliales, la normale étant inférieure à 5. Il existe une excellente corrélation histologique inter- et intra-observateurs et une bonne reproductibilité du diagnostic de colite microscopique.[4] Les anomalies histologiques sont généralement pancoliques, mais le rectosigmoïde peut être épargné et la répartition et l'intensité des lésions peuvent être hétérogènes, focales ou diffuses.

Causes de la maladie

L'étiologie des colites microscopiques est multifactorielle. La colite microscopique est très probablement secondaire à une réaction immunitaire inappropriée dirigée contre un antigène intraluminal, survenant chez un sujet génétiquement prédisposé. Une origine médicamenteuse peut être évoquée dans la survenue d'une colite microscopique dans la moitié des cas,[3] de nombreux médicaments ayant été incriminés. Une équipe[5] a proposé un score d'imputabilité des médicaments dans la survenue des colites microscopiques à partir de critères de causalité rapportés dans la littérature et de critères chronologiques individuels. Les troubles digestifs peuvent apparaître jusqu'à 4 mois, en moyenne 4 à 8 semaines, après l'introduction du médicament causal, son arrêt entraînant une amélioration clinique en quelques jours et la disparition des lésions histologiques en quelques semaines, au maximum 6 mois plus tard. Il est ainsi possible, à partir de ces critères, d'évaluer le degré d'imputabilité à un médicament donné de la colite microscopique observée (tableau 2).

Un terrain auto-immun associé à la colite microscopique est noté dans un tiers des cas.[3] Les principales maladies auto-immunes associées sont les dysthyroïdies, le psoriasis, le diabète insulino-dépendant, les hépatopathies auto-immunes et les rhumatismes inflammatoires. Il existe une association particulière avec la maladie cœliaque, la prévalence de la colite microscopique chez les sujets ayant une maladie cœliaque étant de 5 % et inversement, chez les sujets ayant une colite microscopique, la prévalence de la maladie cœliaque varie entre 15 et 20 %.

Évolution et complications

L'évolution des colites microscopiques est bénigne, dans la très grande majorité des cas, favorable en quelques mois ; cependant, quelques complications sont possibles à type de diarrhée sévère avec déshydratation et hypovolémie, de perforation colique compliquant une ulcération muqueuse, de dissection sous-muqueuse ou d'évolution vers une maladie de Crohn ou une rectocolite ulcéro-hémorragique.

Traitement

Les colites microscopiques ayant dans la grande majorité des cas une évolution bénigne, l'approche thérapeutique doit prendre en considération la sévérité des symptômes et éviter des traitements potentiellement toxiques pour lesquels les risques seraient supérieurs au bénéfice attendu (fig. 2).

En premier lieu (tableau 3), il est nécessaire d'éliminer d'une part une cause médicamenteuse, tout médicament introduit au cours des 6 mois précédant le début de la diarrhée devant être incriminé et stoppé, l'arrêt du médicament responsable permettant une guérison de la colite, et d'autre part une éventuelle maladie cœliaque associée à la colite (qui relève alors d'un régime sans gluten).

Dans les autres cas, différents traitements peuvent être proposés, ceux-ci devant être adaptés à la sévérité du tableau et à la réponse clinique au traitement. Les données concernant leur efficacité proviennent, pour la plupart d'entre elles, de séries rétrospectives. Ainsi, les ralentisseurs du transit peuvent être proposés en première intention dans les colites microscopiques non sévères, leur utilisation en monothérapie étant cependant le plus souvent insuffisante. Les chélateurs des sels biliaires peuvent également être efficaces sur la diarrhée, la dose devant être adaptée à l'évolution des symptômes. L'utilité du 5-aminosalicylique (5-ASA) dans le traitement des colites microscopiques vient récemment d'être mise à mal dans une étude randomisée, son efficacité n'étant pas supé-

TABLEAU 2

Médicaments associés à la survenue des colites microscopiques

Classes médicamenteuses	Responsabilité potentielle établie	Responsabilité potentielle supposée
Veinotoniques	Cyclo3 Fort, Cirkan	Daflon, Esberiven Fort
Antisécrétoires	Lansoprazole, ranitidine	Cimétidine
Antiparkinsoniens		Modopar, Stalevo
Antiagrégants plaquettaires	Ticlopidine, aspirine	
Antidépresseurs	Sertraline	Paroxétine
Hypolipémiants et hypoglycémiants	Simvastatine Acarbose	Statines autres que la simvastatine
Divers	Anti-inflammatoires non stéroïdiens.	Lisinopril Oxétorone Piasclédine Vinburnine Carbamazépine Tardyféron Flutamide Sels d'or

TABLEAU 3

Les étapes de la prise en charge

- Confirmation histologique du diagnostic de colite microscopique.
- Éliminer les autres causes de diarrhée associées aux colites microscopiques.
- Éliminer toute cause médicamenteuse potentielle en suspectant tout médicament introduit au cours des 6 mois précédant le début de la diarrhée.
- En l'absence de cause médicamenteuse identifiée, un traitement médical doit être envisagé, le traitement symptomatique pouvant être proposé en première intention en cas de forme clinique non sévère.
- Le budésonide doit être proposé dans les formes modérées à sévères résistantes au traitement symptomatique, avec une efficacité clinique documentée par plusieurs études randomisées *versus* placebo.

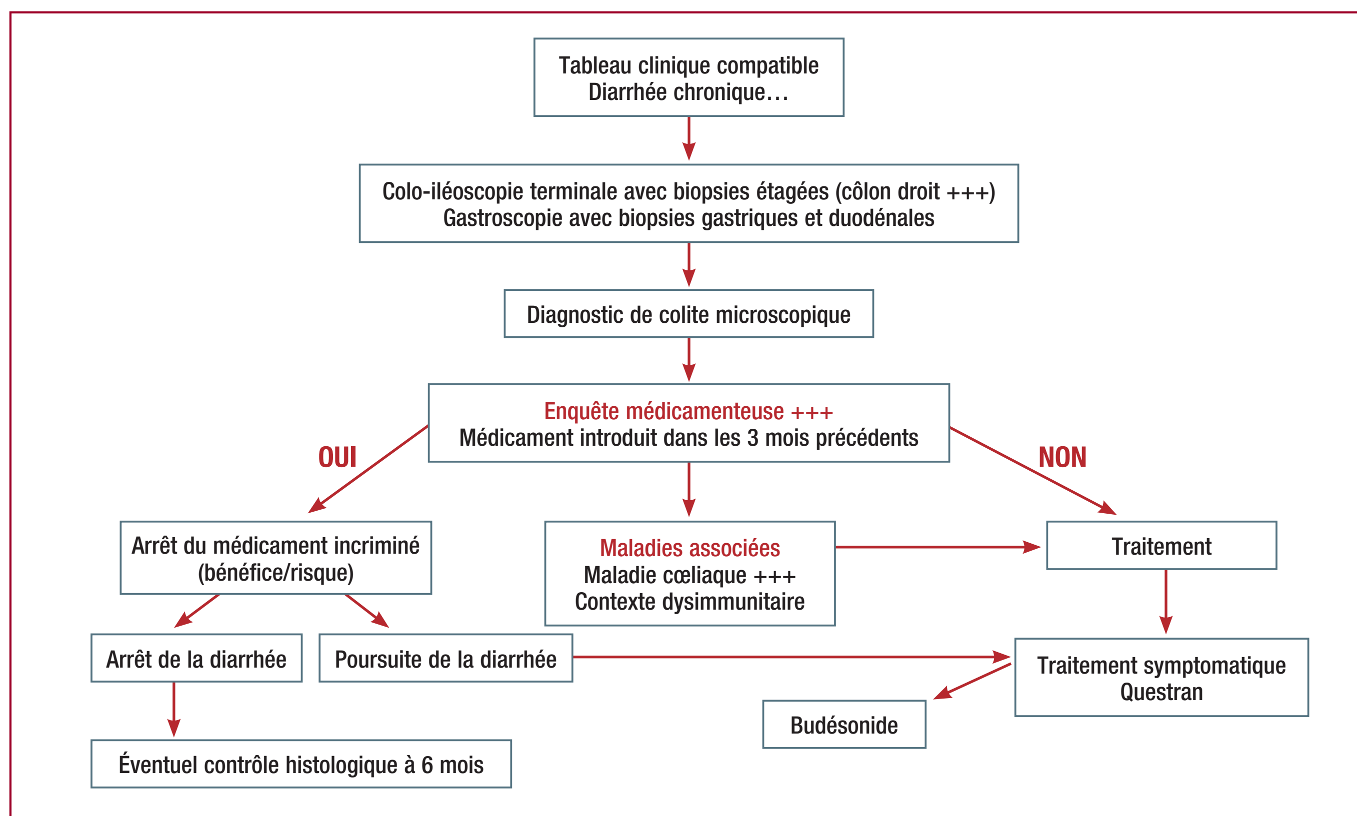


FIGURE 2 Algorithme de traitement des colites microscopiques.

rieure à celle du placebo et nettement inférieure à celle du budésonide.[6]

Le budésonide, corticoïde de synthèse dont le mode d'action est principalement local au niveau de l'intestin, est la molécule la plus étudiée dans le traitement des colites microscopiques. Quatre études contrôlées *versus* placebo, randomisées en double aveugle[7-10] et une méta-analyse poolant les résultats de 3 de ces études[11] ont confirmé l'efficacité du budésonide dans le traitement de la colite microscopique (tableau 4). Le traitement optimal serait la prise matinale unique de 9 mg pour une durée de 6 à 8 semaines suivie d'une décroissance rapide. Malheureusement, le taux de rechute clinique après l'obtention d'une rémission sous budésonide va de 60 à 80 % à 6 mois, avec un délai médian de récidive de 2 semaines ; un traitement d'entretien à la dose quotidienne de 3 à 6 mg peut alors être proposé. La tolérance du traitement par budésonide est bonne (le médicament est inactivé presque totalement lors du premier passage hépatique, la survenue de signes d'imprégnation cortisonique étant assez rare et peu intense avec la dose de 9 mg), ses effets secondaires potentiels à long terme doivent cependant être pris en compte.

Les malades ayant une colite microscopique sévère résistante ou dépendante au budésonide peuvent être candidats à un traitement immunosuppresseur par azathioprine ; quelques observations de traitement par méthotrexate ou ciclosporine ont également été publiées avec une efficacité inconstante.

Un traitement par *anti-tumor necrosis alpha* (anti-TNF) n'a été rapporté récemment que dans quelques cas cliniques ou petites séries. Bien que leur efficacité ne soit pas constante ni toujours durable, les anti-TNF pourraient être un traitement de recours en cas de colite microscopique sévère résistante aux traitements usuels. La chirurgie (colectomie subtotale) a pu être considérée comme un traitement de dernier recours en cas de colite microscopique sévère résistante aux différents traitements médicaux.

Conclusion

Les colites microscopiques, collagènes et lymphocytaires sont une cause fréquente de diarrhée chronique à côlon macroscopiquement normal, dont l'incidence a augmenté ces dernières années. Le diagnostic de colite microscopique nécessite la réalisation de biopsies coliques étagées. Le tableau clinique est fréquemment superposable à celui des diarrhées fonctionnelles. Bien qu'invalidante et retentissant sur la qualité de vie, les colites microscopiques sont caractérisées par une évolution bénigne. L'origine médicamenteuse est l'une des causes

TABLEAU 4

Efficacité du budésonide dans le traitement des colites microscopiques Données des études randomisées

Auteurs (réf.)	Dose quotidienne, durée	Effectifs	Réponse clinique budésonide *vs* placebo	Taux de rechutes à l'arrêt du budésonide
Baert *et al.* (8)	9 mg, 8 semaines	28 CC	57 % *vs* 21,4 %	63 %
Bonderup *et al.* (9)	9 mg, 6 semaines ; puis 6 mg, 2 semaines ; puis 3 mg, 2 semaines	20 CC	100 % *vs* 20 %	80 %
Miehlke *et al.* (7)	9 mg, 6 semaines	51 CC	76 % *vs* 12 %	-
Miehlke *et al.* (10)	9 mg, 6 semaines	42 CL	86 % *vs* 48 %	46 %

CC : colite collagène ; **CL :** colite lymphocytaire. D'après les réf. 7 à 10.

les plus fréquentes de colite microscopique et impose une enquête médicamenteuse à la recherche d'un médicament introduit durant les 3 à 4 mois précédant la diarrhée. Un contexte dysimmunitaire est également fréquemment associé aux colites microscopiques, et il existe une association particulière avec la maladie cœliaque. En cas d'iatrogénie, l'arrêt du médicament incriminé permet une amélioration rapide des signes cliniques et une disparition plus lente des lésions histologiques. Dans les autres cas, le traitement par budésonide est le traitement de choix dans les formes modérées à sévères, mais les rechutes sont fréquentes à son arrêt. •

G. Macaigne déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Colites microscopiques

Les colites microscopiques, collagènes et lymphocytaires, représentent une entité pathologique à l'origine de diarrhée sécrétoire chronique avec un côlon endoscopiquement normal. Le diagnostic histologique est obtenu par des biopsies étagées sur l'ensemble du cadre colique. La colite collagène est définie par un épaississement collagène de la membrane basale épithéliale supérieur à 10 µm, et la colite lymphocytaire par un taux de lymphocytes intra-épithéliaux supérieur à 20 %. L'incidence annuelle des colites microscopiques est en augmentation régulière et la prévalence des colites microscopiques va de 10 à 14 % chez des malades ayant une diarrhée durant plus de 3 semaines et un côlon endoscopiquement normal. Le tableau clinique de ces colites est très proche de celui des diarrhées fonctionnelles. L'origine médicamenteuse et un terrain dysimmunitaire sont les principaux facteurs associés aux colites microscopiques, une association privilégiée avec la maladie cœliaque étant notée. Bien que de rares complications puissent survenir, les colites microscopiques sont des pathologies bénignes dont l'évolution se fait en règle vers la rémission. Sur le plan thérapeutique, il est nécessaire en premier lieu d'éliminer une cause médicamenteuse, l'arrêt du médicament permettant une guérison de la colite, et une éventuelle maladie cœliaque associée. Dans les autres cas, le budésonide semble être le traitement de choix pour les formes modérées à sévères résistantes aux traitements symptomatiques usuels.

SUMMARY Microscopic colitis

Microscopic colitis (MC), collagenous colitis (CC) and lymphocytic colitis (LC), represent a pathological entity causing chronic secretory diarrhea with endoscopically normal colon. Histological diagnosis is obtained by biopsies done throughout the colon. CC is defined by the thickening of the subepithelial collagen band of more than 10 µm and LC by more than 20% intraepithelial lymphocytes per epithelial cell. The incidence of MC has been steadily increasing and the prevalence of MC varies from 10-14% in patients with chronic diarrhea and endoscopically normal colon. The clinical presentation of MC is very close to that of functional diarrhea. The recent introduction of a new drug and autoimmune disease are the main factors associated with MC, and there is a special association with celiac disease is. Although rare complications can occur, MC are benign pathologies. Therapeutically, it is first necessary to eliminate a drug-induced, drug discontinuation allowing the cure of colitis, and an associated celiac disease. In other cases, budesonide is the treatment of choice for the moderate to severe forms resistant to the usual symptomatic treatments; relapse is however frequent after the withdrawal of budesonide, and may necessitate its continuation at the lower possible dose.

RÉFÉRENCES

1. Pardi DS, Loftus AV, Smyrk TC, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Gut 2007;56:504-8.
2. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. Gut 2004;53:346-50.
3. Macaigne G, Lahmek P, Locher C, et al. Microscopic colitis or functional bowel disease with diarrhea: a French prospective multicenter study. Am J Gastroenterol 2014;109:1461-70.
4. Limsui D, Pardi DS, Smyrk TC, et al. Observer variability in the histologic diagnosis of microscopic colitis. Inflamm Bowel Dis 2009;15:35-8.
5. Beaugerie L, Pardy DS. Review article: Drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of litterature. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:277-84.
6. Miehlke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. Gastroenterology 2014;146:1222-30.
7. Miehlke S, Heymer P, Bethke B, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis – a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Gastroenterology 2002;123:978-84.
8. Baert F, Schmit A, D'Haens G, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histological follow-up. Gastroenterology 2002;122:20-5.
9. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, et al. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. Gut 2003;52:248-51.
10. Miehlke S, Madisch A, Karimi D, et al. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomised double-blind placebo-controlled study. Gastroenterology 2009;136:2092-100.
11. Feyen B, Wall GC, Finnerty EP, Dewitt JE, Reyes RS. Meta-analysis : budesonide treatment for collagenous colitis. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:745-9.

SYNDROME DE SHULMAN

Chloé Sitbon, Delphine Gobert, Marc Gatfossé, Arsène Mekinian, Olivier Fain
Service de médecine interne, hôpital Saint-Antoine, université Paris 6, 75012 Paris, France
olivier.fain@sat.aphp.fr



FIGURE 1 Signe du canyon.

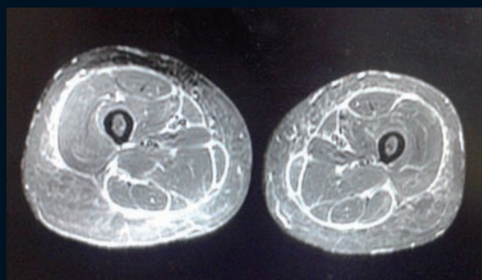


FIGURE 2 IRM : Fasciite.

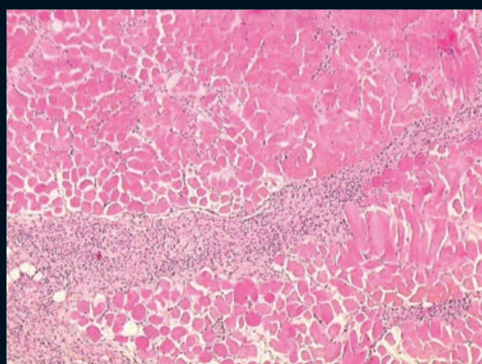


FIGURE 3 Infiltrat d'éosinophiles dans le fascidd.

CETTE FEMME DE 67 ANS avait depuis plusieurs mois des œdèmes douloureux des 4 membres, ayant rapidement évolué vers une induration de la peau des jambes et des avant-bras, avec un aspect en peau d'orange, associée à une dépression linéaire des veines (fig. 1). Il n'existait ni sclérodactylie, ni ulcérations digitales, ni syndrome de Raynaud. L'hémogramme notait une hyperéosinophilie à 1 490/mm^3. La CRP était à 13 mg/L, les CPK étaient normales. L'IRM musculaire (fig. 2) montrait une fasciite étendue, ce qui guidait la biopsie musculaire. L'histologie était en faveur d'une fasciite à éosinophiles (fig. 3).
Le diagnostic de syndrome de Shulman était posé, et un traitement par prednisone, à 0,5 mg/kg/jour, débuté en association au méthotrexate à 15 mg/semaine. L'hyperéosinophilie disparaissait en quelques jours et l'induration en quelques mois.

Le syndrome de Shulman, ou fasciite à éosinophiles, est une maladie sporadique caractérisée par une inflammation du fascia par des lymphocytes et des plasmocytes, avec présence d'éosinophiles.[1] Elle se manifeste par des œdèmes des membres, sensibles et symétriques, pouvant évoluer vers une induration progressive non douloureuse. La peau est décrite en « peau d'orange » avec présence du « signe du canyon », défini par une dépression veineuse entre les tissus sous-cutanés indurés.
Une hyperéosinophilie est présente dans 80 à 90 % des cas. Le diagnostic, orienté par l'IRM musculaire, est confirmé par l'histologie (biopsie musculaire), qui met en évidence un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire, avec un pourcentage variable d'éosinophiles, et un épaississement des fascias musculaires superficiels avec densification du collagène.
Ce syndrome peut être associé à d'autres pathologies notamment les hémopathies (leucémies aiguës, lymphome de Hodgkin, aplasies médullaires, myélodysplasies, purpura thrombopénique immunologique, anémie hémolytique…).
Le traitement est en premier lieu la corticothérapie (0,5 à 1 mg/kg/j de prednisone), puis en cas d'inefficacité les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs comme le méthotrexate, l'azathioprine.

1. **Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease).** Best Pract Res Clin Rheumatol 2012;26:449-58.

M. Gatfossé, D. Gobert, A. Mekinian et C. Sitbon déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
O. Fain déclare être conseiller scientifique auprès des laboratoires Shire, Behring, et avoir reçu un financement de congrès à l'étranger par les laboratoires GSK et AMGEM.



MONOGRAPHIE

Maladie coronarienne

Une baisse rapide et continue de la mortalité

Nicolas Danchin





Les 30 dernières années ont été, dans le domaine de la cardiologie, une période de bouleversements intenses et de progrès considérables, et plus particulièrement encore en ce qui concerne la maladie coronarienne.

Certes, les maladies cardiovasculaires restent, à l'échelle planétaire, la première cause de mortalité, mais les données épidémiologiques les plus récentes montrent que, dans un pays comme la France, cela n'est déjà plus le cas, tant la baisse de la mortalité cardiovasculaire a été spectaculaire.

Cette diminution rapide et continue de la mortalité cardiovasculaire est le résultat de deux phénomènes convergents, dont la part respective est difficile à parfaitement évaluer : d'une part, les progrès effectués dans la prise en charge de la maladie constituée, et, d'autre part, la diminution continue de l'incidence de la maladie clinique elle-même. Ainsi, dans les observatoires français sur l'infarctus, la mortalité précoce des patients hospitalisés a diminué des deux tiers entre 1995 et 2010, ce qui témoigne avant tout des améliorations de l'approche thérapeutique au sens le plus large, allant de l'organisation des circuits de soins (approche partagée entre urgentistes et cardiologues, centralisation des patients vers des centres experts avec plateau de cardiologie interventionnelle disponible 24 heures sur 24), aux progrès des techniques interventionnelles comme l'angioplastie en urgence, en passant par les nouveaux traitements médicamenteux.

Département de cardiologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, et université Paris Descartes, 75105 Paris, France.
danchin.hegp@yahoo.fr

Et dans le même temps est observée une importante baisse de l'incidence (standardisée sur l'âge pour tenir compte du vieillissement de la population) des patients hospitalisés pour infarctus (baisse de 2,5 % par an, plus marquée encore chez les sujets de plus de 65 ans), qui reflète les progrès de la prévention primaire, avec la diminution du tabagisme, et la meilleure prise en charge de l'hypertension artérielle et du risque lipidique.
Cette monographie de *La Revue du Praticien* a pour ambition de faire le point de façon synthétique sur les connaissances actuelles dans le domaine de la maladie coronarienne, des données épidémiologiques récentes à la prise en charge des accidents aigus comme de la maladie chronique, sans oublier d'aborder les questions plus pratiques concernant la vie quotidienne du patient coronarien.
Les résultats spectaculaires obtenus ne doivent pourtant pas faire oublier les réels défis qui demeurent pour les années à venir : les changements de notre mode de vie, avec notamment l'omniprésence des écrans dès le plus jeune âge, majorent le risque de sédentarité, avec ses corollaires, l'obésité et le diabète, tous éléments qui constituent des facteurs de risque majeurs de l'athérosclérose. À cet égard, bien du chemin reste à faire si l'on ne veut pas voir gommer dans les deux prochaines décennies les progrès réalisés dans les trois précédentes. Il s'agit là d'un combat de société, où les médecins ne sont certes pas les seuls acteurs, mais pour lequel ils doivent sans doute jouer un rôle de « lanceurs d'alerte ». •

N. Danchin déclare des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, conférences, activités de conseil) pour Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, Eli-Lilly, MSD, Novo-Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis, Servier et The MedCo ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Amgen, AstraZeneca, Eli-Lilly, Sanofi et Servier.

vidéo
audio
images
liens

Épidémiologie de la maladie coronarienne

Étienne Puymirat

Ces dernières années, le pronostic de la maladie coronarienne s'est beaucoup amélioré, avec une diminution de la mortalité annuelle des cardiopathies ischémiques stables et une baisse de l'incidence des syndromes coronaires aigus avec une réduction de moitié de leur mortalité.

Les maladies cardiovasculaires sont dans les pays développés la première cause de mortalité.[1] Les cardiopathies ischémiques (ou maladies coronariennes) occupent, au sein des maladies cardiovasculaires, une place importante et seraient responsables, d'après l'Organisation mondiale de la santé, de près de 7 millions de décès par an, soit 12,8 % de la mortalité globale.[2]

Les cardiopathies ischémiques recouvrent un ensemble de troubles dus à l'insuffisance des apports d'oxygène au myocarde, à l'origine de retentissements de gravité variable, allant de l'ischémie transitoire à la nécrose myocardique.[3] D'un point de vue épidémiologique, il convient de distinguer la maladie coronarienne stable et les formes aiguës regroupées sous le terme de syndromes coronaires aigus.

Épidémiologie de la maladie coronarienne stable

La maladie coronarienne stable peut prendre différentes formes (angor, douleur atypique, ischémie silencieuse…). Il est donc très difficile d'évaluer son incidence et sa prévalence qui dépendent de la définition utilisée. D'un point de vue épidémiologique, la définition la plus couramment utilisée est l'angor stable qui repose sur des critères cliniques (symptomatologie et antécédents de coronaropathie).[4]

La prévalence de l'angor stable augmente avec l'âge quel que soit le sexe (*v.* tableau).[5] Fait intéressant, l'angor est plus fréquent chez les femmes d'âge moyen que chez les hommes du même âge, ce qui peut s'expliquer par une prévalence plus élevée des coronaropathies fonctionnelles (atteinte de la microcirculation coronarienne notamment), alors que c'est l'inverse chez les patients plus âgés.[4]

L'incidence de l'angor stable est variable selon les études, c'est-à-dire selon le profil de risque des patients sélectionnés. Les données actuelles issues de populations occidentales retrouvent une incidence annuelle de l'ordre de 1 % chez les hommes âgés de 45 à 65 ans (incidence légèrement plus élevée chez les femmes du même âge).[6] Là encore, il existe une forte

Ce qui est nouveau

En l'espace de 20 ans, la prise en charge et le pronostic de la maladie coronarienne ont radicalement changé, notamment pour les syndromes coronaires aigus, avec une baisse de plus de 50 % de la mortalité.

Cette évolution s'explique par plusieurs paramètres intriqués : amélioration de l'organisation des soins, changement de profil des patients, développement de nouvelles stratégies ou thérapeutiques, meilleure prévention…

La baisse de la mortalité de la maladie coronarienne stable est en revanche plus difficile à évaluer compte tenu de l'absence de définition précise.

Département de cardiologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France.
etiennepuymirat@yahoo.fr

TABLEAU **Prévalence de l'angor stable selon le sexe et la classe d'âge**

Âge	Femmes	Hommes
45-64 ans	5-7 %	4-7 %
65-84 ans	10-12 %	12-14 %

augmentation de l'incidence avec l'âge (incidence pouvant atteindre 4 % chez les patients de 75-84 ans quel que soit le sexe.[6] Enfin, l'incidence de l'angor stable est directement liée à l'évolution de la mortalité des coronaropathies.

Des données récentes montrent une tendance à la diminution de la mortalité annuelle de la maladie coronarienne stable qui est estimée aujourd'hui entre 1,2 et 2,4 % par an.[4, 7] Cependant, la prévalence des antécédents de coronaropathies ne semble pas avoir diminué, ce qui suggère une amélioration du pronostic de ces patients. L'incidence annuelle des décès d'origine cardiovasculaire est évaluée entre 0,6 et 1,4 % et celle de l'infarctus du myocarde entre 0,6 et 2,7 %. Ces données issues de larges essais randomisés sont en cohérence avec les données issues d'études observationnelles.

Malheureusement il existe peu de données épidémiologiques concernant l'atteinte microvasculaire et vasospastique. Toutefois, des données récentes montrent qu'il existe une altération de la vasomotricité chez deux tiers des patients atteints d'angor stable sans lésion des coronaires décelable sur la coronarographie.[4]

Épidémiologie des syndromes coronaires aigus

Les syndromes coronaires aigus représentent un continuum de situations cliniques secondaires à une ischémie myocardique aiguë s'étendant de l'angor instable à l'infarctus transmural du myocarde. Ils ont en commun un phénomène physiopathologique, la rupture ou l'érosion de la plaque d'athérome, la thrombose surajoutée et l'embolisation distale secondaire.[8]

Le tableau clinique dépend de la durée de l'occlusion de l'artère coronaire et de l'existence d'éventuels mécanismes protecteurs, tels que le développement d'une circulation collatérale de suppléance. Schématiquement, on oppose les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+ ou *ST-elevation myocardial infarction* [STEMI]), secondaires à une occlusion coronarienne complète par un thrombus rouge, et évoluant en l'absence de revascularisation précoce vers l'infarctus avec onde Q *(« Q wave MI »)*, et les syndromes sans élévation du segment ST (SCA non ST+), dus à une occlusion coronaire incomplète par un thrombus blanc, plaquettaire. Deux types de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST sont alors définis : ceux avec élévation des marqueurs de nécrose myocardique (infarctus ST- ou *non ST-elevation myocardial infarction* [NSTEMI] ou infarctus sans onde Q, *« non Q wave MI »*), et ceux sans élévation des marqueurs de nécrose myocardique (angor instable) [fig. 1].[8]

Cette classification a permis de développer des prises en charge spécifiques selon le type de syndrome coronaire afin d'améliorer le pronostic des patients. D'un point de vue épidémiologique, la

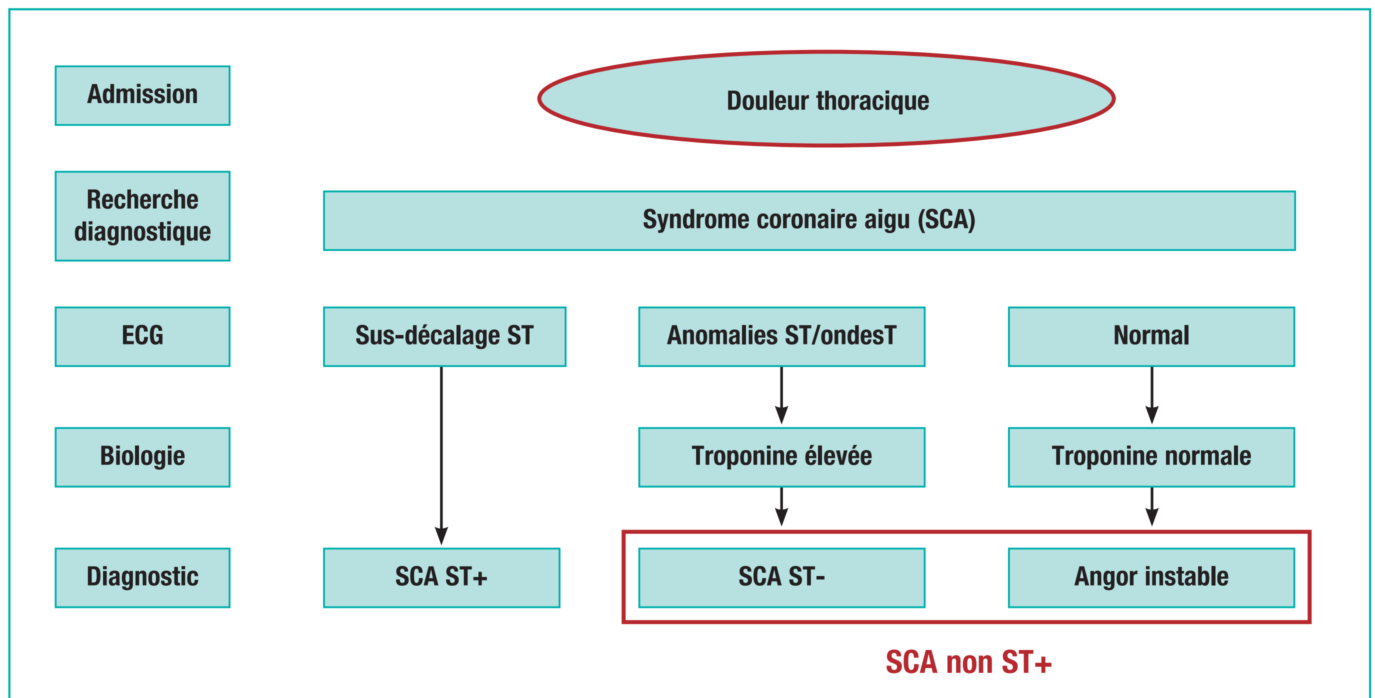


FIGURE 1 **Classification des syndromes coronaires aigus.**

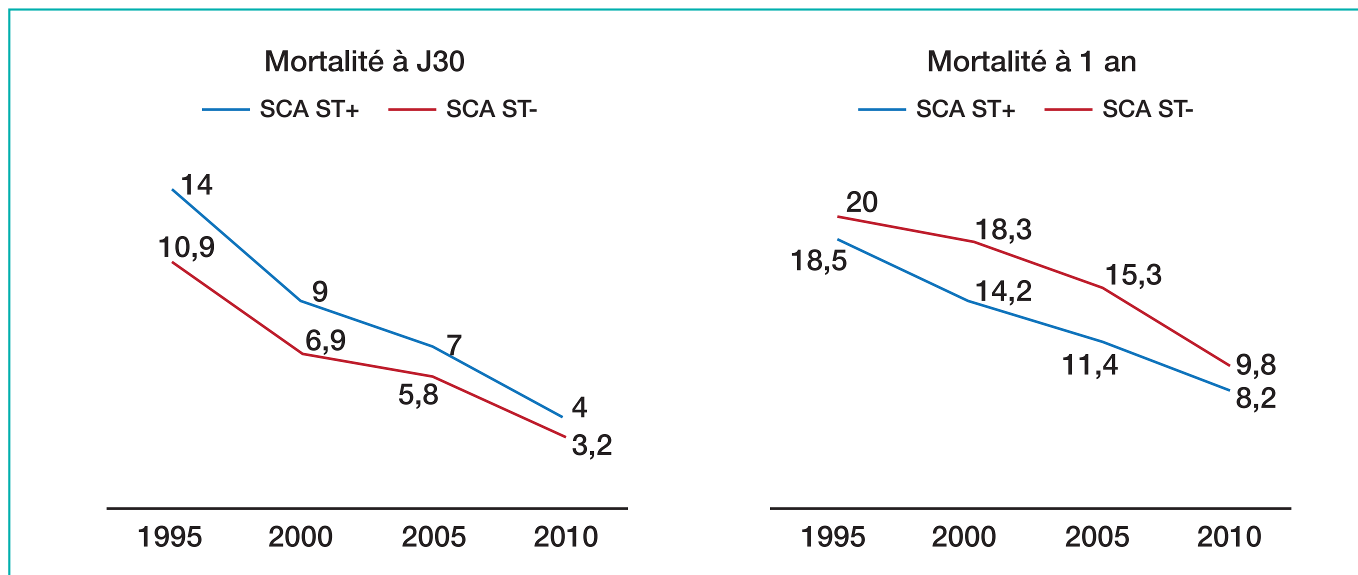


FIGURE 2 **Évolution de la mortalité après un syndrome coronaire aigu avec (SCA ST+) ou sans sus-décalage ST (SCA ST-).**

précision de ces définitions permet de mieux cerner les populations contrairement à la maladie coronarienne stable.

Dans les pays développés, les syndromes coronaires aigus sont fréquents et graves. L'incidence annuelle des hospitalisations pour infarctus en France est estimée entre 60 000 et 65 000 cas.[9, 10] En 2008, les données extraites des bases nationales des résumés d'hospitalisation en court séjour ont évalué à 56 102 le nombre global de patients hospitalisés pour un infarctus en France, auquel il convient d'ajouter les cas d'angor instable.[11] Ces résultats, en cohérence avec les observations des registres *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease* (MONICA), ne permettent cependant pas de différencier les parts respectives des primo-événements et des récidives.[11] Au total, on peut estimer que, chaque année, environ 80 000 à 100 000 patients sont hospitalisés en France à la suite d'un syndrome coronaire aigu, dont plus des deux tiers correspondent à des infarctus, avec ou sans sus-décalage du segment ST. À ce chiffre s'ajoute encore celui des morts subites extrahospitalières d'origine ischémique difficilement évaluables.

Plusieurs travaux récents notent une tendance générale à la baisse de l'incidence des syndromes coronaires aigus.[12] Ainsi, une toute récente étude américaine montre une diminution de plus de 60 %, entre 1999 et 2008, de l'incidence des infarctus avec sus-décalage.[13] L'évolution des infarctus sans sus-décalage est plus complexe : entre 1999 et 2004, on constate une augmentation d'incidence, très vraisemblablement liée à la généralisation de l'utilisation des dosages de troponines ; à partir de 2005, en revanche, l'incidence des infarctus sans sus-décalage diminue, avec une pente proche de celle observée pour les infarctus avec sus-décalage. En France, il n'existe pas de statistique permettant d'apprécier avec certitude l'évolution de l'incidence de l'infarctus au cours des 20 dernières années. À travers les enquêtes USIK, USIC 2000, FAST-MI 2005 et FAST-MI 2010, on constate une augmentation de l'incidence des infarctus sans sus-décalage entre 2000 et 2010, augmentation artificielle, liée à la généralisation de l'utilisation des dosages de troponine pendant cette période.[12, 14] Il est, en revanche, difficile de vérifier si l'incidence des infarctus avec sus-décalage est en réelle diminution. Dans l'enquête FAST-MI 2005 et 2010, ceux-ci représentaient encore plus de la moitié des cas d'infarctus.[14]

Le tableau clinique est très variable selon le type de syndrome coronaire aigu. En France, la moyenne d'âge des SCA ST+ est de 64 ans, considérablement plus jeune que celle des SCA non ST+ (70 ans), avec une proportion de sujets de plus de 80 ans de 16 % et 25 %, respectivement. Corollaire de leur âge de survenue plus élevé, les SCA non ST+ sont nettement moins souvent l'événement inaugural de la maladie (58 % des cas) que ne le sont les SCA ST+ (80 % des cas). Enfin, les facteurs de risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète) et les comorbidités (insuffisance cardiaque, artériopathie périphérique, insuffisance rénale, bronchopneumopathie chronique obstructive...) sont beaucoup plus fréquents chez les SCA non ST+.[12, 14]

En l'espace de 20 ans, la prise en charge et le pronostic des syndromes coronaires aigus a radicalement changé, avec une baisse de plus de 50 % de la mortalité (fig. 2).[12, 14] En France, plusieurs paramètres intriqués peuvent expliquer cette évolution :

– l'amélioration globale de la prise en charge, avec notamment une meilleure organisation des soins : médicalisation préhospitalière, réduction des délais de prise en charge, « concentration » des patients dans des centres « experts » ;

– pour les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage : changement de profil des patients (sans doute grâce à la prévention primaire), changement du comportement des patients (appel plus rapide), amélioration de l'organisation des soins (parcours de

soins), meilleure prise en charge au décours de l'hospitalisation (rééducation, prévention secondaire) ;
– pour les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage : amélioration de la prise en charge après le diagnostic (stratégies invasives, traitements antithrombotiques, traitements de prévention) ;
– et, dans tous les cas, un meilleur suivi des recommandations par les praticiens, l'utilisation de nouvelles molécules (antiagrégant plaquettaire, anticoagulants notamment) et techniques…

Ainsi, il apparaît que l'amélioration du pronostic des patients atteints d'infarctus est bien un des éléments ayant pu contribuer à la baisse de la mortalité cardiovasculaire. L'enjeu aujourd'hui est de maintenir ces résultats, de renforcer les mesures de prévention et d'améliorer le pronostic à long terme en développant notamment les programmes d'éducation thérapeutique. •

É. Puymirat déclare faire des interventions ponctuelles pour AstraZeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo, Eli-Lilly, Servier, St Jude Medical et faire partie des boards d'AstraZeneca, Bayer, Daiichi-Sankyo et Eli-Lilly.

RÉSUMÉ Épidémiologie de la maladie coronaire

Dans les pays « développés », les cardiopathies ischémiques représentent une pathologie fréquente et grave, et les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité. Au cours de la dernière décennie, pourtant, plusieurs travaux épidémiologiques ont suggéré une baisse sensible de l'incidence des infarctus, et la mortalité cardiovasculaire est dorénavant en recul dans de très nombreux pays. En France, les données issues d'enquêtes nationales répertoriant les infarctus (programme FAST-MI) montrent une diminution spectaculaire de la mortalité (de l'ordre de 50 %) quel que soit le type de syndrome coronaire aigu. Cette évolution peut être expliquée par plusieurs paramètres : amélioration de la prise en charge globale, regroupement des patients dans des centres experts, meilleur suivi des recommandations par les praticiens, changement de profils des patients, développement de la stratégie invasive, utilisation de nouvelles thérapeutiques… En revanche, la baisse de la mortalité de la maladie coronaire stable est plus difficile à évaluer. Ainsi, il apparaît que l'amélioration du pronostic des patients atteints d'infarctus est bien un des éléments ayant pu contribuer à la baisse de la mortalité cardiovasculaire. L'enjeu aujourd'hui est de maintenir ces résultats, de renforcer les mesures de prévention et d'améliorer le pronostic à long terme en développant notamment les programmes d'éducation thérapeutique.

SUMMARY Epidemiology of coronary artery disease

In developed countries, coronary artery diseases (CAD) represent a common and serious disease, and cardiovascular disease remains the leading cause of death. During the last decade, however, several epidemiological studies have suggested a significant reduction in the incidence of myocardial infarction and cardiovascular mortality in many countries. In France, data from "FAST-MI programme" (observational studies including acute coronary syndrome) show a dramatic decline in mortality (approximatively 50%) regardless of the type of acute coronary syndrome. This evolution can be explained by several factors: overall improvement in organization of care, better implementation of recommendations, substantial change in the patient risk profile, increasing use of invasive strategy, adjunctive therapies... However, decline mortality of stable CAD is more complex to evaluate. Therefore, the improved prognosis of patients with myocardial infarction appears to be one of the factors that have contributed to the decline in cardiovascular mortality. For the future, the challenge will be to maintain these results, strengthen preventive measures and improve long-term prognosis in particular by developing the therapeutic education programs.

POUR LA PRATIQUE

▸▸ En ce qui concerne les syndromes coronaires aigus, la mortalité hospitalière et à plus long terme a diminué de plus de 50 % quel que soit le type de syndrome.

▸▸ Le pronostic à long terme des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage reste toutefois plus défavorable compte tenu du profil de risque de cette population.

▸▸ Enfin, l'absence de définition précise de la maladie coronarienne stable rend son évaluation plus complexe. Il semble toutefois que la mortalité soit également en baisse bien que de façon moins spectaculaire.

RÉFÉRENCES

1. **Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al.** Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-128.
2. **World Health Organization.** The top 10 causes of death. WHO. [cité le 30 octobre 2013]. http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/
3. **Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease.** Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on standardization of clinical nomenclature. Circulation 1979;59:607-9.
4. **Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.** 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.
5. **National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute.** Morbidity & mortality: 2012 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute, 2012.
6. **Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimaki I.** Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. JAMA 2006;295:1404-11.
7. **Roger VL, GoAS, Lloyd-Jones DM, et al.** Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the american heart association. Circulation 2012;125:e2-e220.
8. **Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP.** Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000;36:959-69.
9. **Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N.** The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. Arch Mal Coeur Vaiss 2007;100:524-34.
10. **Tuppin P, Neumann A, Danchin N, et al.** Combined secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: analysis from a large administrative database. Arch Cardiovasc Dis 2009;102:279-92.
11. **de Peretti C, Chin F, Tuppin P, Danchin N.** Personnes hospitalisées pour infarctus du myocarde en France : tendances 2002-2008. BEH 2012;41:459-63. http://www.invs.sante.fr/content/download/49607/212151/version/16/file/BEH_41_2012.pdf
12. **Danchin N, Puymirat E, Aissaoui N, Adavane S, Durand E.** Epidemiology of acute coronary syndromes in France and in Europe. Ann Cardiol Angeiol 2010;59:S37-41.
13. **Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS.** Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010;362:2155-65.
14. **Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al.** USIK USIC 2000 Investigators; FAST MI Investigators. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. JAMA 2012;308:998-1006.

vidéo
audio
images
liens

Histoire naturelle de la maladie coronarienne

Nicolas Danchin

Intuitivement, les choses semblent simples : l'athérome se développe lentement dans la paroi et obstrue progressivement la lumière artérielle ; à partir d'un certain degré d'obstruction, apparaissent les crises d'angine de poitrine et, à un stade ultime, lorsque les artères s'obstruent totalement, survient l'infarctus du myocarde. La réalité est pourtant loin de cette conception simpliste, qui a longtemps habité l'imaginaire des cardiologues.

Premiers stades

Dès le jeune âge adulte, les premiers dépôts athéromateux se constituent, d'abord sous forme de stries lipidiques, puis par la convergence de ces stries, en formant les premières plaques d'athérome.

Les mécanismes qui président à la formation initiale de l'athérome sont encore incomplètement élucidés, mais la participation de phénomènes inflammatoires, sous la forme d'accumulation de macrophages dérivés des monocytes et de lymphocytes T, est avérée dès les premiers stades de la maladie.[1] Le substrat de la plaque d'athérome est essentiellement fait de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) oxydé. Le développement de l'athérome à ce stade est largement sous la dépendance de l'endothélium artériel : avant même les premières atteintes anatomiques se manifeste une dysfonction endothéliale qui diminue les mécanismes de protection de la paroi artérielle contre les agressions « extérieures ». Cette dysfonction endothéliale est largement provoquée et entretenue par les facteurs de risque classiques de la maladie coronarienne (tabac, hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, stress, etc.).

La plaque d'athérome grossit ensuite progressivement, en se développant initialement essentiellement vers l'extérieur de l'artère, et en laissant ainsi pendant très longtemps une lumière artérielle normale. C'est notamment ce qui explique qu'aux premiers stades de la maladie la coronarographie peut être presque complètement normale, puisqu'elle ne montre en réalité qu'un moulage de la lumière artérielle et n'explore pas la paroi artérielle elle-même.

Après les premiers stades

Dès que les plaques d'athérome commencent à empiéter sur la lumière artérielle, l'évolution de l'athérome peut être émaillée de complications cliniques, dont les plus graves sont l'infarctus

Département de cardiologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, université Paris Descartes, 750105 Paris, France.
danchin.hegp@yahoo.fr

du myocarde et la mort subite par fibrillation ventriculaire, elle-même complication de l'ischémie myocardique aiguë qui accompagne le début de l'infarctus. En effet, l'endothélium recouvrant la plaque d'athérome, qui l'empêche de rentrer en contact avec le sang circulant, est une structure anatomique fragile ; la couche endothéliale, sous l'influence de facteurs physiques (pression artérielle élevée, tachycardie) ou biologiques (comme les phénomènes inflammatoires) peut en effet, dès les stades relativement précoces de la maladie, se fissurer ou s'éroder.[2] Ces ruptures de la continuité de l'endothélium sont reconnues par les éléments du sang circulant comme de véritables blessures qui entraînent la mise en route de mécanismes de réparation, qui commencent par l'accumulation de plaquettes et la formation d'un thrombus initialement destiné simplement à recouvrir la brèche.
Dans les cas favorables (les plus fréquents), le thrombus vient juste recouvrir la brèche intimale, sans obstruer totalement l'artère ; il est ensuite progressivement incorporé dans la paroi artérielle et contribue à faire grossir plus rapidement la plaque d'athérome. En revanche, il suffit que le thrombus soit un peu plus volumineux pour qu'il puisse occlure complètement l'artère (le diamètre d'une artère coronaire n'est que de 2 à 4 mm). C'est alors que peuvent survenir les accidents les plus graves.[3]

Conséquences des rétrécissements des artères coronaires

Lorsque la plaque d'athérome est suffisamment protubérante pour rétrécir substantiellement l'artère coronaire, le débit sanguin coronarien peut devenir insuffisant pour couvrir les besoins en oxygène du myocarde, en particulier dans les circonstances où ces besoins sont accrus (effort physique, stress émotionnel, et toute circonstance entraînant une tachycardie). C'est alors la survenue d'une ischémie myocardique dans le territoire normalement alimenté par l'artère rétrécie, ischémie responsable du symptôme clinique qu'est l'angine de poitrine. Dans de telles conditions, l'ischémie myocardique est transitoire, disparaissant dès que la demande en oxygène du myocarde se réduit, généralement en quelques minutes après l'arrêt de l'effort. Pour provoquer une ischémie myocardique, on considère habituellement qu'il faut que la plaque rétrécisse d'au moins 50 % le diamètre de la lumière artérielle. Si l'ischémie myocardique s'accompagne généralement de symptômes cliniques (la douleur d'angor), elle peut aussi être parfaitement silencieuse et retarder d'autant le diagnostic de la maladie coronarienne.

Conséquences de l'occlusion coronarienne

Intuitivement, l'occlusion d'une artère coronaire semble être un accident particulièrement grave, conduisant à coup sûr à un infarctus du myocarde. La réalité est cependant largement différente et dépend en fait du degré de la sténose sous-jacente, avant la survenue de l'occlusion.[4]

Si l'occlusion survient sur une plaque peu serrée, n'ayant jamais entraîné d'ischémie myocardique auparavant, le myocarde passe brutalement d'un état où il était parfaitement alimenté et oxygéné, à un état d'ischémie aiguë profonde :[5] aucun mécanisme d'adaptation n'a le temps de se mettre en œuvre et l'ischémie aboutit effectivement rapidement à une nécrose myocardique transmurale ; le risque rythmique, lié à la brutalité de l'ischémie, est également majeur avec de fréquents troubles du rythme ventriculaire et un risque important de fibrillation ventriculaire.
À l'inverse, si l'occlusion survient sur une sténose préalablement serrée, qui a pu être responsable d'épisodes répétés d'ischémie myocardique, différents mécanismes protecteurs peuvent s'être mis en place :[6] soit par la génération de médiateurs rendant les cellules plus résistantes à l'ischémie (c'est ce que l'on appelle le préconditionnement ischémique), soit par le développement d'une circulation collatérale qui va protéger le myocarde contre le risque de nécrose transmurale lorsque l'artère principale se bouche.
En résumé, il n'y a pas de parallélisme entre le degré d'une sténose et sa gravité clinique : les sténoses serrées évoluent plus souvent vers l'occlusion complète, mais celle-ci a alors des conséquences cliniques moins graves que celles liées à l'obstruction d'une artère à partir d'une simple plaque.

Quelles conséquences pratiques pour le clinicien ?

L'évolution en dents de scie, et souvent imprévisible, de la maladie coronarienne a des implications directes pour le clinicien et explique bien certaines constatations cliniques à première vue surprenantes.
Ainsi, dans la maladie coronarienne stable, et en l'absence de lésions des coronaires très étendues, on comprend mieux que la revascularisation myocardique, en particulier par l'angioplastie coronarienne, n'ait pas pu démontrer de supériorité pronostique par rapport au seul traitement médicamenteux.[7] L'angioplastie s'adresse en effet à des patients ayant une maladie coronarienne chronique, souvent symptomatique et en tout cas responsable d'une ischémie chronique lors des circonstances de demande myocardique accrue, en lien direct avec une sténose coronarienne serrée (qui va être l'objet de l'angioplastie) ; le risque d'accident coronarien aigu grave lié à l'occlusion spontanée d'une telle sténose n'est finalement pas majeur et ne paraît guère plus élevé que le risque de complication lié à l'intervention de revascularisation. L'angioplastie est alors très efficace pour soulager les symptômes angineux en traitant le segment rétréci, mais elle ne ralentit en rien l'évolution de la maladie par ailleurs (à la différence des traitements médicamenteux qui agissent sur tout l'arbre artériel). En d'autres termes, on comprend pourquoi les études randomisées comparant l'angioplastie au traitement médicamenteux seul dans la maladie coronarienne stable n'ont pas réussi à démontrer la supériorité de l'angioplastie en termes de mortalité ou de risque d'infarctus. De même, dans une grande cohorte de patients suivis après une angioplastie dans les suites

d'un syndrome coronaire aigu, l'étude PROSPECT, la moitié des accidents à long terme surviennent en dehors du territoire correspondant à l'accident initial.[8]

À l'inverse, on saisit aussi pourquoi plus de 80 % des infarctus graves (ceux avec sus-décalage de ST, correspondant à des nécroses aiguës transmurales) surviennent chez des sujets qui n'avaient jusque-là présenté aucun symptôme de nature angineuse :[9] l'occlusion de l'artère coronaire est en effet généralement la conséquence de la fissuration d'une simple plaque, qui ne générait pas en elle-même jusqu'alors d'ischémie myocardique et n'entraînait donc aucun symptôme.

Enfin, chez les personnes qui ne sont pas connues comme coronariennes, on conçoit que l'épreuve d'effort soit un examen pronostique relativement peu pertinent : l'épreuve d'effort (y compris lorsqu'elle s'accompagne d'une scintigraphie ou d'une échographie) ne peut que détecter les conséquences de l'ischémie liée à l'existence d'une sténose suffisamment serrée. Elle ne peut en aucun cas déceler les simples plaques d'athérome qui, en cas de rupture, risquent de provoquer un infarctus du myocarde. D'autres examens d'imagerie, comme l'évaluation du score calcique, qui témoigne de la diffusion du processus athéromateux plus que de la présence de sténoses serrées est alors nettement plus pertinent pour évaluer le risque cardiovasculaire en population.[10]

Bref, l'évolution de la maladie coronarienne est tout sauf linéaire, c'est une maladie qui ne finit pas de nous surprendre ! •

RÉFÉRENCES

1. **Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E.** Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res 2014;114:1852-66.
2. **Libby P.** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001;104:365-72.
3. **Libby P.** Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. N Engl J Med 2013;368:2004-13.
4. **Danchin N.** Is myocardial revascularisation for tight coronary stenoses always necessary? Lancet 1993;342:224-5.
5. **Cribier A, Saoudi N, Berland J, Letac B.** Régression de la sténose coronaire résiduelle après recanalisation par fibrinolyse dans l'infarctus du myocarde. Analyse quantitative de la coronarographie immédiatement après levée de l'obstacle, à 15 jours et à 3 mois. Arch Mal Cœur Vaiss 1985;78:353-60.
6. **Danchin N, Oswald T, Voiriot P, Juilliere Y, Cherrier F.** Significance of spontaneous obstruction of high degree coronary artery stenoses between diagnostic angiography and later percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1989;63:660-2.
7. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.** Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007;356:1503-16.
8. **Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.** for the PROSPECT investigators. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364:226-35.
9. **Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, et al.** French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. Heart 2012;98:699-705.
10. **Arbab-Zadeh A, Fuster V.** The Myth of the «Vulnerable Plaque»: Transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. J Am Coll Cardiol 2015. pii: S0735-1097(14)07346-X.

N. Danchin déclare des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, conférences, activités de conseil) pour Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, Eli-Lilly, MSD, Novo-Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis, Servier et The MedCo ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Amgen, AstraZeneca, Eli-Lilly, Sanofi et Servier.

Rôle de l'inflammation dans la maladie coronarienne

Jérémie Joffre, Hafid Ait-Oufella, Ziad Mallat

Les maladies cardiovasculaires sont aujourd'hui un véritable problème de santé publique puisqu'elles constituent la première cause de mortalité dans le monde, devant les cancers. L'athérosclérose en est la principale cause ; elle provoque des pathologies chroniques comme l'angor d'effort ou la claudication à la marche et des maladies aiguës plus bruyantes et potentiellement mortelles comme l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Les travaux anatomo-pathologiques réalisés chez l'homme et chez l'animal ont apporté la preuve que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des artères de gros et moyen calibre et ont permis de disséquer les principales étapes de la maladie.

Activation endothéliale et recrutement mono-lymphocytaire

Les premières étapes de la formation des plaques d'athérosclérose sont caractérisées par une activation endothéliale, provoquée par deux types de stimulus : l'un physique lié à des forces de cisaillement basses dans les zones de bifurcation artérielles ; l'autre biochimique lié à l'accumulation des lipoprotéines de basse densité (LDL) dans l'espace sous-intimal. Une fois activées, les cellules endothéliales expriment des molécules d'adhérence comme la *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) et des chimiokines comme le *C-C chemokine ligand-2* (CCL-2), CCL5

Inserm U970, Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France.
ziad.mallat@inserm.fr

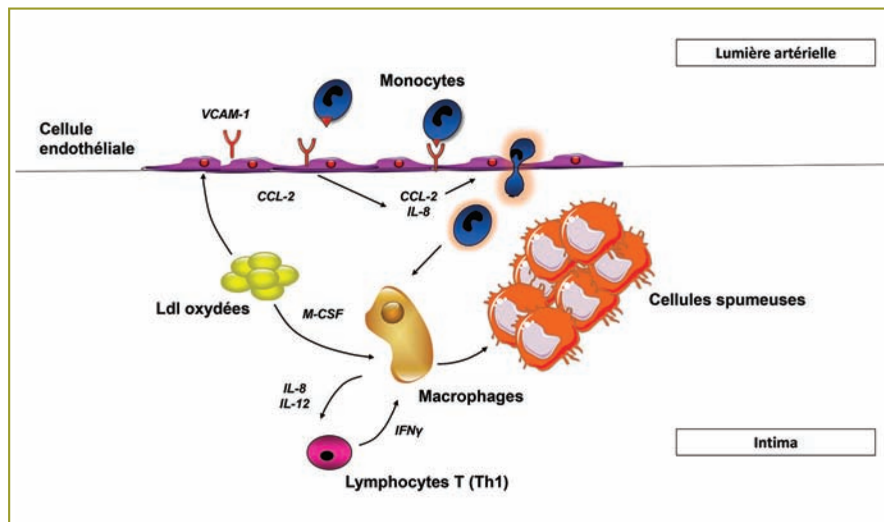


FIGURE 1 **Initiation de la formation de la plaque d'athérosclérose.** L'accumulation des lipoprotéines de basse densité oxydées (Ox-LDL) dans l'intima provoque l'activation des cellules endothéliales. Ces cellules expriment alors des molécules d'adhérence comme la *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) et des chimiokines comme le *C-C chemokine ligand-2* (CCL-2) provoquant le recrutement et la diapédèse des monocytes circulants. La maturation des monocytes en macrophages et la phagocytose non régulée des Ox-LDL aboutit à la formation de cellules spumeuses qui s'accumulent et forment le centre nécrotico-lipidique de la plaque. Les lymphocytes T CD4+ de type Th1, producteurs d'interferon gamma (IFN-γ) participent à l'amplification de la réponse inflammatoire favorisant le développement et la rupture des plaques.

et CX3CL1 qui favorisent le recrutement et la diapédèse des cellules inflammatoires circulantes (monocytes et lymphocytes) vers l'espace sous-endothélial[1] (fig. 1).

Amplification locale et systémique de la réponse inflammatoire

Les monocytes circulants, une fois dans l'espace sous-intimal, deviennent successivement macrophages tissulaires puis cellules spumeuses qui phagocytent des LDL oxydées, des phospholipides et des débris cellulaires, *via* les récepteurs « éboueurs » (comme SR-AI, SR-AII ou CD36). Ils entretiennent le processus inflammatoire en produisant des radicaux libres, des cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine (IL) 12, qui activent secondairement les lymphocytes T CD4+ pathogènes, également recrutés. Le rôle de l'immunité innée est tel que le blocage de la maturation des monocytes en macrophages, en invalidant le facteur de croissance *monocyte/macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) induit une quasi-disparition de la maladie athéroscléreuse chez l'animal.[2]
L'immunité adaptative représentée par les lymphocytes et les cellules dendritiques joue également un rôle dans le développement

de l'athérosclérose. Les lymphocytes T CD4+ de type Th1, producteurs d'interféron gamma (IFN-γ) favorisent le développement et la rupture des plaques d'athérosclérose.[3] Plusieurs sous-types de cellules dendritiques, principalement dérivées des monocytes macrophages, participent au recrutement et à l'activation des cellules Th1 pro-athérogènes par la production de CCL17, la présentation antigénique, et l'expression intense de molécules de costimulation. Au contraire, une autre sous-population lymphocytaire T, appelée régulatrice, en produisant de l'Il-10 et/ou du *transforming growth factor* bêta (TGF-β)[4] protège contre la maladie athéromateuse. Le rôle des lymphocytes T Th2 ou Th17 est encore débattu. Concernant l'implication de l'immunité lymphocytaire B dans la maladie artérielle, plusieurs travaux récents ont montré que les lymphocytes B2 matures sont pro-athérogènes, alors que les lymphocytes B1a sont protecteurs *via* la sécrétion d'immunoglobulines de type M dirigées contre les LDL oxydées.

Apoptose et noyau nécrotique dans la plaque d'athérosclérose

La plaque d'athérosclérose est le siège d'une activité apoptotique intense, intéressant surtout les macrophages, induite par certaines cytokines, l'hypoxie locale ou encore la surcharge cytoplasmique en cholestérol. Le défaut d'élimination des cellules apoptotiques au sein de la plaque aboutit à la formation d'un noyau nécrotique aujourd'hui reconnu comme un facteur de vulnérabilité des lésions. Autrement dit, les plaques dont le noyau nécrotique est volumineux sont plus sujettes à la rupture (fig. 2). Par ailleurs, il existe au sein du noyau apoptotique, une accumulation de facteur tissulaire, lui-même à l'origine de la thrombogénicité de la plaque.

Vulnérabilité de la plaque d'athérosclérose

La complication majeure de la plaque d'athérosclérose est la rupture à l'origine d'une thrombose artérielle et d'une ischémie tissulaire en aval dont l'expression clinique est l'infarctus. Les plaques rompues sont caractérisées par une infiltration importante de cellules inflammatoires et une diminution d'éléments stabilisants comme les cellules musculaires lisses et le collagène.[5] Les cytokines produites par les cellules vasculaires et inflammatoires jouent un rôle majeur dans le phénotype lésionnel. Ainsi, l'IFN-γ induit l'apoptose des cellules musculaires lisses, diminue la synthèse de collagène et augmente l'activité des métalloprotéases matricielles. À l'inverse, le TGF-β favorise la survie des cellules musculaires lisses et la synthèse de collagène. On comprend alors facilement que l'équilibre entre ces différentes cytokines régule la stabilité des plaques d'athérosclérose.

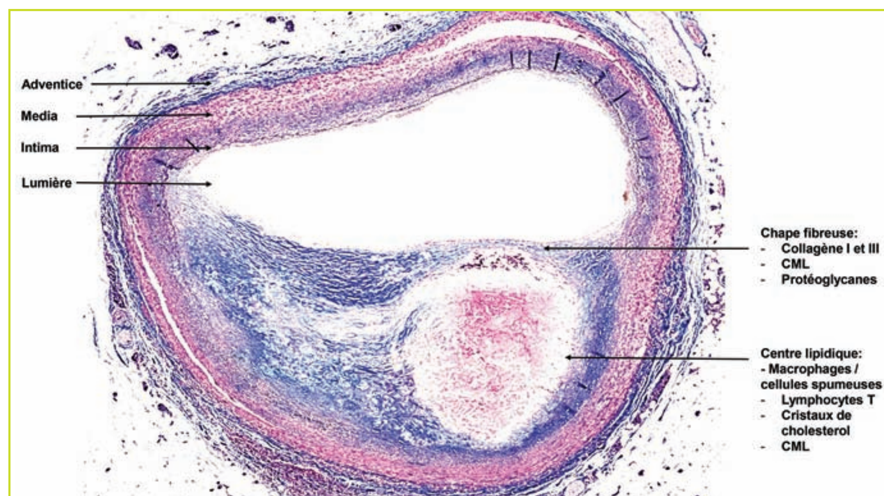


FIGURE 2 **Plaque d'athérome au stade fibrolipidique.** Coupe transversale d'une artère coronaire. **CML :** cellules musculaires lisses.

Conclusion

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des artères de gros et moyen calibre où l'immunité innée (monocytes/macrophages) et adaptative (lymphocytes T CD4+/B2) jouent un rôle clé à chaque stade de la maladie. La mesure de cette activité inflammatoire, qu'elle soit locale ou systémique, pourrait nous aider à identifier les patients à risque d'événements thrombotiques. •

RÉFÉRENCES

1. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. Nat Immunol 2011;12:204-12.
2. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:8264-8.
3. Ait-Oufella H, Sage AP, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis. Circ Res 2014;114:1640-60.
4. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. Nat Med 2006;12:178-80.
5. Silvestre-Roig C, de Winther MP, Weber C, Daemen MJ, Lutgens E, Soehnlein O. Atherosclerotic plaque destabilization mechanisms, models, and therapeutic strategies. Circ Res 2014;114:214-26.

J. Joffre déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
H. Ait-Oufella et Z. Mallat n'ont pas transmis de déclarations d'intérêts.

Les anti-PCSK9 dans la maladie coronarienne : progrès génétiques, pistes thérapeutiques

Marianne Abifadel*, **, Youmna Ghaleb*, **, Sandy Elbitar*, **, Petra El Khoury, Jean-Pierre Rabès*, #, ##, Mathilde Varret*, Catherine Boileau*, &**

L'hypercholestérolémie familiale est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes caractérisée par des taux sériques élevés de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) entraînant un excès de dépôts de cholestérol extravasculaires et vasculaires et un risque accru d'atteintes cardiovasculaires. La forme à transmission autosomique dominante de la maladie est généralement provoquée par des mutations des gènes codant le récepteur des LDL, ou son ligand l'apolipoprotéine B-100 (APOB). Cependant notre équipe a identifié des familles hypercholestérolémiques où ces deux gènes étaient exclus. Certaines familles françaises, recrutées grâce au Réseau national de recherche sur les hypercholestérolémies familiales regroupant 13 centres sur le territoire français, ont permis de localiser le troisième gène responsable de l'hypercholestérolémie familiale sur le bras court du chromosome 1 en 1p34.1-p32. Des études génétiques intensives de ces familles et de nouvelles familles, par une approche d'analyse de liaison et de clonage positionnel ainsi que le séquençage de nombreux gènes candidats de cette région génétique exprimés dans le foie, ont permis la détection, en 2002, de mutations dans le gène *PCSK9 (proprotein convertase subtilin kexin 9)*.[1] Ce gène code le neuvième membre PCSK9 de la sous-famille des proprotéines convertases qui venait d'être caractérisé, et anciennement désigné NARC1 *(neural apoptosis regulated convertase 1)*.

Notre équipe[1] a ainsi identifié la première mutation p.S127R de *PCSK9* dans deux grandes familles françaises originaires de Nantes et de Dijon dont les porteurs hétérozygotes souffraient d'hypercholestérolémie et de maladies cardiovasculaires, et la seconde mutation p. F216L dans une famille de la région parisienne dont le proposant décédé d'infarctus du myocarde à 49 ans avait un taux de LDL-cholestérol de 356 mg/dL. Ce travail pionnier a permis de mettre en évidence l'implication de PCSK9 dans le métabolisme du cholestérol, ce qui a ouvert la voie à de nombreuses études à travers le monde. En effet, deux ans après notre identification des premières mutations hypercholestérolémiantes de *PCSK9*, des mutations hypocholestérolémiantes de *PCSK9* (p.Y142X et p.C679X) ont été mises en évidence dans différentes communautés américaines[2] avec une fréquence de 2,6 % chez les sujets noirs, associées à des réductions des taux de LDL-cholestérol de 28 % et des maladies cardiovasculaires de 88 %. La variation p.R46L retrouvée chez 3,2 % des sujets blancs a été aussi associée à une réduction des taux de LDL-cholestérol de 15 % et des maladies cardiovasculaires de 47 %. Cette hypocholestérolémie semble bien tolérée, non associée à des signes cliniques même chez une proposante hétérozygote composite avec des taux sériques extrêmement bas de LDL-cholestérol (de 14 mg/dL) et de PCSK9. Cela suggère qu'une inhibition de PCSK9 réduirait les taux de LDL-cholestérol sans effets secondaires majeurs.

PCSK9 se fixe au domaine EGF-A du récepteur des LDL et diminue le nombre de récepteurs des LDL en surface cellulaire indépendamment de son activité catalytique. Les mutations hypercholestérolémiantes sont des mutations « gain de fonction », alors que les mutations hypocholestérolémiantes sont des mutations « perte de fonction » (*v.* figure).

PCSK9 est retrouvée dans la circulation sanguine aussi bien sous forme mature que dégradée par la furine. L'expression de PCSK9 est régulée par l'état nutritionnel et hormonal :[3] réduite par l'alimentation riche en cholestérol, la berbérine, l'éthinylestradiol et l'acide chénodésoxycholique ; et augmentée par la déplétion en cholestérol, l'inflammation, l'administration de statines, de fibrates ou d'ézétimibe. Cette augmentation pourrait atténuer l'effet hypocholestérolémiant de ces médicaments et explique pourquoi des doses croissantes de statines ne permettent pas des diminutions proportionnelles de LDL-cholestérol.[3]

PCSK9 constitue donc une cible thérapeutique majeure. Son inhibition dans les modèles cellulaires et animaux a entraîné une augmentation du nombre de récepteurs des LDL en surface cellulaire et une réduction des taux de LDL-cholestérol sériques avec des effets hypolipémiants additifs à ceux des statines. De nombreux essais cliniques sont menés chez l'homme, par plusieurs firmes pharmaceutiques afin d'évaluer l'effet de l'inhibition ou de la réduction de PCSK9 par différentes stratégies :[3] les adnectines, l'ARN-interférence, mais surtout les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 inhibant l'interaction

* Inserm U1148, LVTS Laboratory for Vascular Translational Science, hôpital Xavier-Bichat, université Paris Diderot-Sorbonne Paris Cité, 75018 Paris, France.
** Laboratoire de biochimie et thérapies moléculaires, faculté de pharmacie et pôle technologie-santé, université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban.
AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris, Île-de-France Ouest, site Ambroise-Paré, service de biochimie et génétique moléculaire, 92100 Boulogne-Billancourt, France.
Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, UFR des sciences de la santé Simone Veil, 78180 Montigny-Le-Bretonneux, France.
& AP-HP, Hôpitaux universitaires Paris-Nord-Val-de-Seine, site Bichat département de génétique, 75018 Paris, France.
catherine.boileau@apr.aphp.fr ; marianne.abi-fadel@inserm.fr

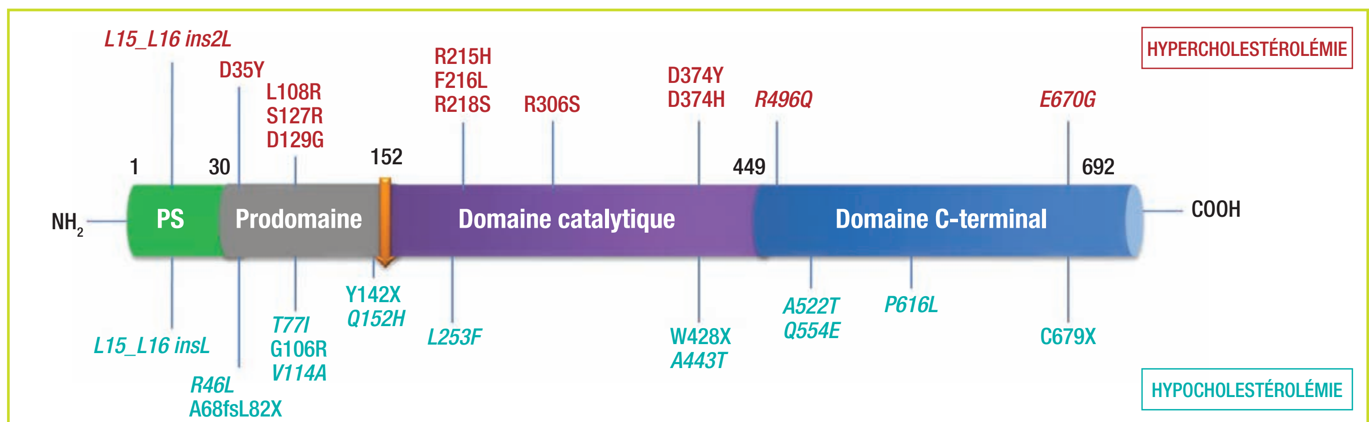


FIGURE **Impact des principales variations de *PCSK9*.** Plusieurs mutations « gain de fonction », hypercholestérolémiantes, sont rapportées : PCSK9 portant la mutation p.D374Y se lie au récepteur des lipoprotéines de basse densité (LDL) 25 fois plus fortement que PCSK9 non mutée à pH neutre, reste liée au récepteur des LDL avec une plus haute affinité à pH acide et réduit les niveaux des récepteurs LDL de façon nettement plus importante. Les mutations p.R218S, p.F216L se traduisent par une perte totale (p.R218S) ou partielle de l'action des furines ou d'autres proprotéines convertases PC5/6A dégradant PCSK9 circulante, ce qui augmente sa stabilité. Des mutations « perte de fonction » hypocholestérolémiantes sont également représentées. Par ailleurs sont notés en italique les principaux polymorphismes de PCSK9. **PS :** Peptide Signal.

de PCSK9 avec le récepteur des LDL dont les plus étudiés sont AMG 145 (évolocumab [Amgen]), et REGN727/SAR236553 (alirocumab [Regeneron/Sanofi-Aventis]). Ces études, résumées dans un tableau[3-5] mis en ligne sur le site web de *La Revue du Praticien*, mettent en évidence les effets hypocholestérolémiants très prometteurs des anticorps monoclonaux entraînant des réductions des taux de LDL-cholestérol de 50 à 60 % en moyenne suite à une injection sous-cutanée, toutes les 2 ou 4 semaines selon les études, et avec ou sans administration d'autres hypolipémiants. Dans les études cliniques de phase I et de phases II/III, les anticorps anti-PCSK9 semblent être bien tolérés, sans effets secondaires significatifs ; les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étant une rhinopharyngite, une douleur au site d'injection, des maux de tête, une sensation de brûlure de la peau, des infections des voies respiratoires supérieures, des syndromes grippaux et des maux de dos.
Il est à noter que, compte tenu de certaines études animales montrant un effet majeur de PCSK9 dans la régénération du foie après hépatectomie ou un rôle protecteur contre l'hépatite C, les patients souffrant d'atteintes hépatiques, d'hépatites ou de problèmes musculaires ou cardiaques en phase aiguë n'ont généralement pas été inclus dans les essais cliniques ou sont étroitement surveillés.[3]

La réduction du taux de PCSK9 ou son inhibition semblent être particulièrement intéressantes chez les patients ne parvenant pas à atteindre les valeurs recommandées de LDL-cholestérol avec les traitements hypolipémiants classiques, les patients mauvais répondeurs ou tolérant mal les statines et les patients ayant une hypercholestérolémie sévère, en particulier familiale.
Les résultats des études de phase III, évaluant l'efficacité et l'innocuité notamment des anticorps anti-PCSK9 administrés avec ou sans statines à grande échelle et à long terme sont très attendus, avec l'espoir que cette nouvelle classe de *blockbusters* tiendra ses promesses dans la réduction des taux de cholestérol et la lutte contre les maladies cardiovasculaires.
Notre découverte de l'implication de PCSK9 dans le métabolisme du cholestérol confirme l'importance des stratégies génétiques de recherche, permettant de passer du gène vers la nouvelle cible thérapeutique.
De nouveaux gènes dans les maladies du cholestérol et leurs complications coronariennes restent à découvrir et pourraient aussi constituer de nouvelles cibles pour lutter contre ces pathologies. •

RÉFÉRENCES

1. **Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al.** Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003;34:154-6.
2. **Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH.** Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006;354:1264-72.
3. **Abifadel M, Elbitar S, El Khoury P, et al.** Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs. Curr Atheroscler Rep 2014;16:439.
4. **Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al.** Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2014 Oct 1: S0140-6736(14)61374-X.
5. **Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al.** Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. N Engl J Med 2012;366:1108-18.

Remerciements : Fondation-Leducq (FLQ # 13 CVD 03) « Transatlantic networks of excellence in cardiovascular research program » (Fonction et régulation de PCSK9 : un nouveau modulateur de l'activité du LDLR) ; Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ; Conseil de la recherche de l'université Saint-Joseph (Beyrouth, Liban) et Conseil national de la recherche scientifique libanais.

M. Abifadel et C. Boileau déclarent faire des expertises et des recherches cliniques pour Amgen et Regeneron/Sanofi.
J.-P. Rabès déclare des activités de conseil pour Sanofi Aventis France.
M. Varret, Y. Ghaleb, S. El Bitar, P. El Khoury déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

vidéo
audio
images
liens

Comment diagnostiquer un syndrome coronaire aigu en 2015 ?

Karim Wahbi,
Simon Weber

Les outils techniques d'imagerie et de biologie, notamment le dosage des troponines, permettant de diagnostiquer un syndrome coronaire sont bien plus nombreux et bien plus sensibles qu'il y a une ou deux décennies. Le diagnostic n'en reste pas moins tout aussi difficile et encore plus exigeant, justifiant en premier lieu un bon examen clinique et un bon interrogatoire !

Ce qui est nouveau

La sensibilité du principal marqueur de la nécrose myocardique, la troponine, a considérablement augmenté ces dernières années (troponine ultrasensible).

La négativité de deux dosages successifs de troponine, espacés de seulement 3 heures, élimine avec une très forte probabilité le diagnostic de souffrance myocardique mais n'élimine pas celui des formes moins immédiatement menaçantes de la maladie coronarienne.

Le revers de la médaille est le risque, lui aussi considérablement accru, de faux positif, entraînant la réalisation inutile et parfois dangereuse d'examens complémentaires invasifs ou de thérapeutiques agressives.

Malgré les progrès en matière d'imagerie et de biologie, le diagnostic d'un syndrome coronaire aigu demeure tout aussi difficile, et la tentation serait forte de négliger la clinique et notamment l'interrogatoire pour utiliser très largement les examens complémentaires et notamment le dosage des troponines. Une telle attitude est profondément inefficace, car elle multiplie automatiquement le nombre d'erreurs diagnostiques à la suite de résultats faussement positifs d'examens complémentaires qui n'auraient jamais dû être prescrits. La démarche est plus exigeante parce que nos moyens thérapeutiques sont maintenant extrêmement puissants pour prévenir ou limiter la survenue d'un infarctus du myocarde, ce qui augmente fortement la responsabilité de l'urgentiste ou du cardiologue, car un diagnostic erroné ou retardé représente bien plus qu'antérieurement une importante perte de chance pour le patient.

Diagnostiquer un syndrome coronaire aigu équivaut à identifier les patients porteurs d'une plaque coronaire récemment rompue et quasi constamment compliquée de la constitution d'une thrombose endocoronaire.

La thrombose peut être subocclusive, responsable généralement de douleurs thoraciques intermittentes définissant une menace d'infarctus du myocarde répondant actuellement à la dénomination d'angor instable s'il n'y a pas de micronécrose cellulaire (troponine négative) ou de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST(ST-), si la troponine est élevée.

La plaque rompue avec thrombose totalement occlusive se traduit généralement par une douleur prolongée continue avec, le plus souvent, à l'électrocardiogramme (ECG), un sus-décalage du segment ST. Il s'agit du classique infarctus du myocarde actuellement dénommé syndrome coronaire aigu ST+. La démarche diagnostique ne pose pas les mêmes problèmes selon que la douleur est intermittente ou permanente.

Service de cardiologie, hôpital Cochin, AP-HP, université Paris-Descartes, 75005 Paris, France.
simon.weber@cch.aphp.fr
karim.wahbi@cch.aphp.fr

Douleurs thoracique intermittentes

Il s'agit de la situation la plus fréquente et dont le diagnostic est le plus difficile. En effet, dans la majorité des cas, l'ECG est normal entre deux épisodes douloureux. Le clinicien doit donc construire son approche diagnostique, tout du moins au début de la prise en charge, sur l'analyse de la douleur (fig. 1).

Caractéristiques de la douleur

La technique d'interrogatoire est fondamentale et définit l'essentiel de la performance diagnostique du praticien ! Un interrogatoire bien mené est très certainement l'instrument diagnostique le plus performant de tous.[1, 2] Il doit être précis et non suggestif – ces deux nécessités peuvent paraître contradictoires. L'utilisation d'une technique d'interrogatoire de type QCM à condition de savoir adapter le vocabulaire au cas particulier de chaque malade est la plus efficace. Le caractère constrictif de la douleur, ses irradiations, son siège médian, sa durée comprise généralement entre 2 et 10 minutes, son mode d'installation, de disparition, généralement assez brutaux sont les éléments les plus solides. Il est également important de préciser le profil évolutif (stable ou crescendo), l'existence d'éventuels facteurs déclenchants et enfin, la recherche de signes d'accompagnement pouvant être des marqueurs de gravité : palpitations, lipothymie, dyspnée.

TABLEAU **Diagnostics différentiels des syndromes coronaires aigus**

Cardiaques	Péricardite, myopéricardite Syndrome de tako-tsubo Traumatisme cardiaque Cardiomyopathies hypertrophiques, dilatées Valvulopathies (rétrécissement aortique)
Pulmonaires	Embolie pulmonaire Pneumopathie Pneumothorax Pleurésie
Vasculaires	Dissection aortique Hématome aortique
Digestives	Ulcère gastro-duodénal Spasme œsophagien Pancréatite Colique hépatique, cholécystite
Pariétales	Traumatismes Fracture de côte Arthrose
Autres	Zona Drépanocytose

Approche clinique

Le reste de l'approche clinique consiste à évaluer sommairement le risque *a priori* de maladie coronarienne en prenant en compte l'hérédité et les facteurs de risque classiques, cette démarche étant surtout importante chez les sujets jeunes. La recherche de comorbidités significatives est bien sûr fondamentale dès le premier contact pour ne pas se lancer dans une démarche diagnostique déraisonnable dont les résultats ne changeraient pas grand-chose au pronostic. L'examen physique est généralement assez pauvre ; la recherche d'une valvulopathie aortique et d'une atteinte artérielle périphérique est évidemment incontournable.
L'ECG est le seul examen complémentaire systématique.[3] Lorsque le patient est examiné en période intercritique, éventualité de loin la plus fréquente, l'ECG est le plus souvent normal. Il peut parfois montrer une ischémie permanente (sous-décalage de ST, ondes T négatives) ou les séquelles d'un infarctus myocardique ancien passé inaperçu.[4]
À l'issue de cette toute première étape, le diagnostic de syndrome coronaire aigu peut être souvent éliminé tout simplement parce que la douleur n'est absolument pas compatible avec une origine coronarienne. Le tableau ci-dessus résume les principaux diagnostics différentiels à envisager. Il faut alors savoir résister à « ouvrir le parapluie » en demandant un dosage de troponine pour tout symptôme douloureux, quelles qu'en soient les caractéristiques et quel que soit le terrain, s'il est localisé entre le menton et le nombril ! Cette attitude peu courageuse s'avère nocive pour le patient car aboutissant mécaniquement, avec des marqueurs biologiques de plus en plus sensibles, à l'accumulation de faux positifs débouchant sur des hospitalisations et parfois des explorations invasives inutiles.

Ce qui est nouveau *(suite)*

La mise à disposition de ces nouveaux marqueurs biologiques nécessite encore plus de rigueur clinique, notamment lors de l'interrogatoire, pour réserver ces dosages aux patients chez lesquels le diagnostic de syndrome coronaire aigu est ne serait-ce que possible.

L'angiotomodensitométrie est une technique non invasive d'imagerie des artères coronaires principalement utile chez les patients à risque intermédiaire.

Observation sécurisée

Lorsque la douleur thoracique est raisonnablement compatible avec une angine de poitrine et lorsque l'ECG initial est normal, le patient relève d'une période de quelques heures d'observation sécurisée. Si en revanche, le diagnostic d'angor est évident et/ou l'ECG intercritique ischémique, une hospitalisation directe en unité de soins intensifs coronarienne est nécessaire.[5]
Les quelques heures d'observation sécurisée peuvent être organisées dans toutes les structures, publiques ou privées, ayant un personnel médical et paramédical en nombre suffisant, un monitorage de l'ECG,[6] un défibrillateur à proximité, et un plateau

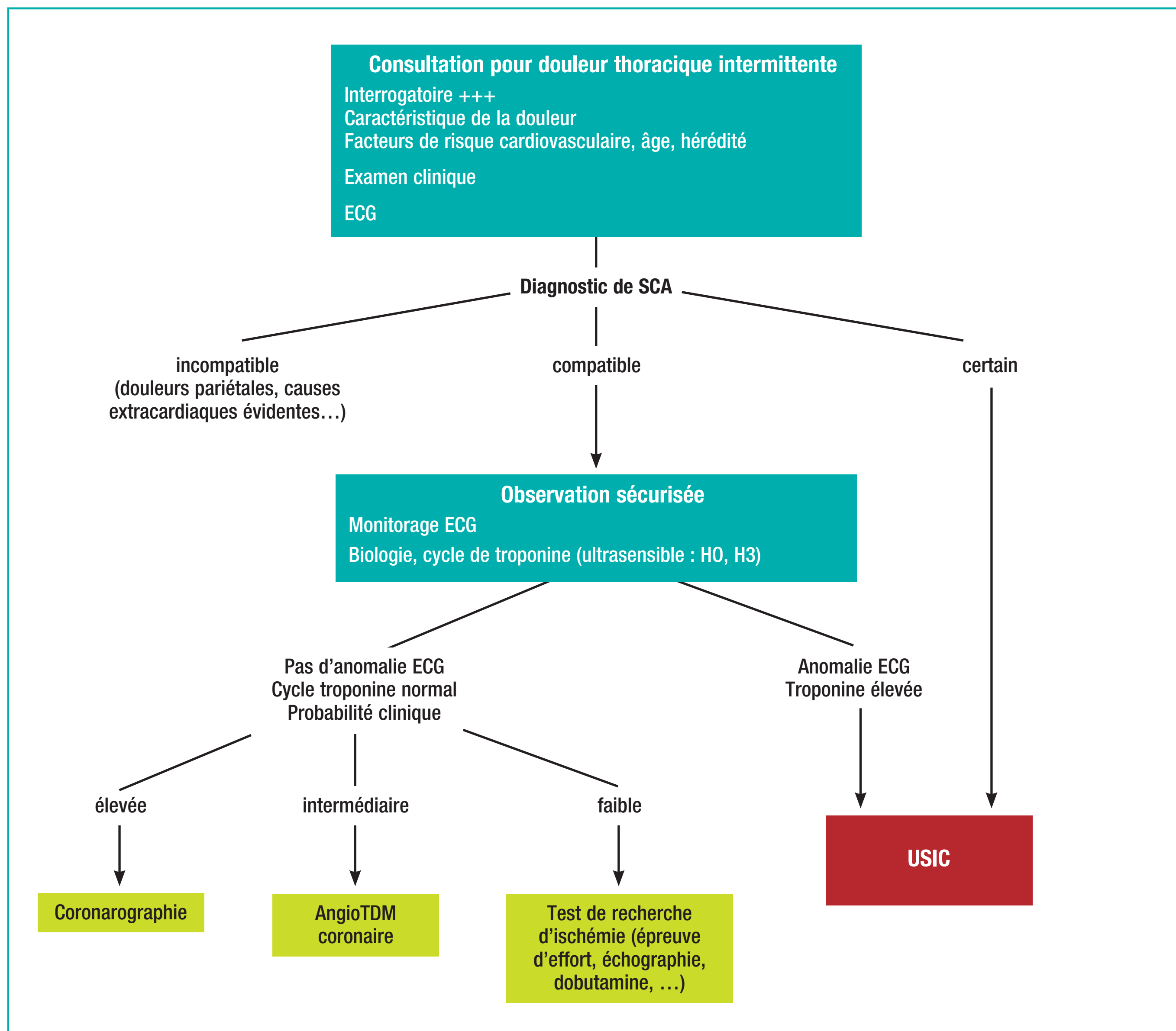


FIGURE 1 **Algorithme de prise en charge diagnostique des syndromes coronaires aigus. ECG :** électrocardiogramme ; **SCA :** syndrome coronaire aigu ; **TDM :** tomodensitométrie ; **USIC :** unité de soins intensifs cardiaques.

technique simple permettant les dosages biologiques et les examens d'imagerie usuels. Cette observation sécurisée peut parfaitement s'effectuer dans un établissement ne disposant pas d'une salle de coronarographie mais ayant défini une procédure de transfert vers un centre de cardiologie interventionnelle si cela s'avère nécessaire.

Pendant l'observation sécurisée, le patient doit être doté d'une sonnette d'appel (si possible en bon état !) et doit être instruit de la nécessité impérative d'appeler l'équipe paramédicale en cas de récidive de la douleur pour recueil d'un ECG percritique. Le bilan initial comporte un dosage de troponine[7, 8] mais également d'autres paramètres biologiques nécessaires à la prise en charge : hémogramme, créatinine, glycémie et éventuellement des dosages nécessaires pour l'exploration de diagnostics alternatifs si d'autres pistes que la maladie coronarienne ont été évoquées lors de l'interrogatoire. L'échographie cardiaque si elle est facilement disponible permet parfois d'identifier un trouble de la cinétique segmentaire ventriculaire gauche ou d'évoquer un diagnostic différentiel telle une péricardique liquidienne. Un deuxième dosage de troponine est effectué au bout de 3 à 6 heures. L'utilisation des troponines ultrasensibles de génération récente permet de se contenter d'un décalage de 3 heures entre les deux prélèvements.[9]

À l'issue de cette période d'observation sécurisée, le diagnostic

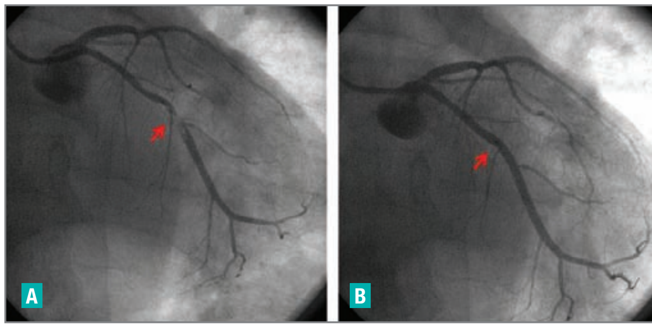


FIGURE 2 **Coronarographie d'un patient ayant un syndrome coronaire aigu avec sous-décalage de ST et élévation de troponine.**
Les flèches rouges indiquent la présence d'une sténose coronarienne serrée avec volumineux thrombus intraluminal **(A)**, et la disparition de la lésion après angioplastie avec pose d'une endoprothèse coronarienne **(B)**.

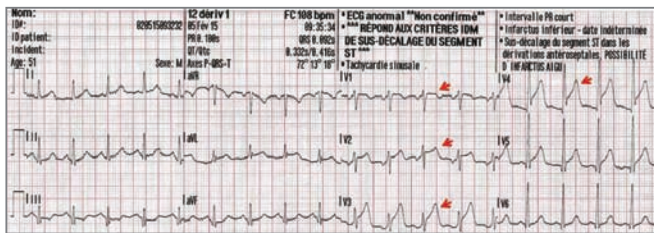


FIGURE 3 **Électrocardiogramme d'un patient ayant un infarctus antérieur pris en charge à la deuxième heure.**
Les flèches rouges indiquent la présence d'un sus-décalage du segment ST.

de syndrome coronaire aigu est conforté s'il y a eu recueil d'un ECG percritique pathologique et/ou élévation de la troponine soit dès le premier dosage soit entre le 1er et le 2e dosage. Une hospitalisation en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) est alors nécessaire. Si à l'issue de la période d'observation sécurisée, il n'y a eu aucune récidive douloureuse, aucune modification électrique et si les taux de troponine restent normaux, le diagnostic de syndrome coronaire aigu à haut risque d'évolution vers l'infarctus ou la mort subite peut être considéré comme écarté. Cela ne signifie cependant pas que le patient n'est pas coronarien surtout si un diagnostic alternatif n'a pu être affirmé. Si le doute persiste, trois attitudes sont possibles :

– s'il y a une forte suspicion clinique, réalisation d'une coronarographie diagnostique.[10] Cet examen est d'une sensibilité absolue, mais s'il objective une ou plusieurs sténoses coronariennes leur imputabilité par rapport à la survenue de la douleur thoracique n'est pas toujours évidente à affirmer (fig. 2). Il peut être utile de compléter l'examen par une mesure du flux coronarien à la recherche d'arguments en faveur d'une ischémie.[11] Le risque n'est plus, à ce stade, de méconnaître une maladie coronarienne puisque la coronarographie est effectuée mais de poser l'indication excessive d'une revascularisation par angioplastie sur une sténose non ischémiante « de rencontre » ;

– si, compte tenu des caractéristiques de la douleur et du terrain, la probabilité est jugée intermédiaire, l'angiotomodensitométrie (angioTDM) coronarienne est un bon instrument diagnostique, avec une excellente valeur prédictive négative.[12] Sa sensibilité est bonne, en revanche ses capacités à affirmer la significativité d'une sténose est médiocre. Si l'angioTDM coronarienne est anormale, il est souvent nécessaire de la compléter par une coronarographie. Il n'est donc pas logique de prescrire cet examen si la probabilité « clinique » de la maladie coronarienne paraît élevée ;

– lorsque le diagnostic de maladie coronaire paraît peu probable mais ne peut cependant être formellement éliminé par les données cliniques et la négativité de l'observation sécurisée, il est raisonnable d'effectuer un test d'ischémie pour conforter un diagnostic d'exclusion.[13] Le test de déclenchement de l'ischémie n'est effectué qu'après avoir éliminé, par l'observation sécurisée, un syndrome coronaire aigu grave. Il peut s'agir d'une épreuve d'effort, d'une scintigraphie d'effort, d'une échographie de stress, voire d'une imagerie par résonance magnétique de stress.

Le choix entre ces trois abords, coronarographie, angioTDM et test d'ischémie, peut être variable d'une équipe à l'autre. Il est donc indispensable de s'auto-évaluer. Si dans un centre donné, la proportion de coronarographies normales est déraisonnable, cela témoigne d'un excès de sensibilité soit dans l'indication des dosages de troponine au tout début (c'est le risque le plus fréquent actuellement), soit dans de trop larges indications de la coronarographie diagnostique à l'issue de l'observation sécurisée. Lorsque le choix se porte sur la réalisation à distance d'un test d'ischémie, s'il y a une trop forte proportion de tests positifs, cela signifie que les indications initiales de la coronarographie étaient trop timorées et que donc la prise en charge a été inutilement longue et compliquée. L'interrogatoire est le point central de cette prise en charge. Il garde sa part de subjectivité, il est donc très important que chaque praticien et/ou chaque équipe soit attentif à ses propres performances pour pouvoir s'améliorer.

Diagnostic d'une douleur thoracique permanente

La démarche diagnostique est généralement plus facile que pour les douleurs intermittentes. Les conséquences d'un retard de diagnostic ou d'une mauvaise organisation de la chaîne des soins sont, en revanche, beaucoup plus immédiatement pénalisantes. En pratique, il s'agit d'identifier rapidement les infarctus en cours de constitution afin de les acheminer immédiatement en salle de coronarographie pour désocclusion.[14] Chaque minute compte. Plus la reperfusion est précoce plus la quantité de myocarde préservée est importante. L'autre enjeu est d'identifier rapidement et précisément les diagnostics différentiels (*v.* tableau) nécessitant eux aussi une prise en charge urgente, fort différente, telles les dissections aortiques, les embolies pulmonaires massives, les urgences abdominales, etc.

Analyse des symptômes

Elle reste au centre du débat. L'interrogatoire peut être difficile

chez un patient angoissé, hyperalgique. Une fois le message d'alarme « douleur » bien pris en compte, une sédation efficace et rapide de la douleur est nécessaire et facilite, de surcroît, la fluidité de la suite de la prise en charge, notamment l'acheminement vers la salle de coronarographie et la réalisation de la procédure.

Recueil de l'ECG

Il doit être quasi immédiat. Si l'ECG montre des troubles de repolarisation ischémiques contemporains de la douleur, le diagnostic d'infarctus du myocarde doit être considéré comme établi sans attendre aucun résultat biologique ni technique d'imagerie complémentaire (fig. 3).

S'il s'agit d'un sus-décalage du segment ST, et si le patient est pris en charge avant la 6e heure, l'urgence est d'organiser le plus efficacement possible le transfert en salle de coronarographie pour réalisation d'une angioplastie primaire. Cette urgence ne dispense pas de prendre en compte les comorbidités dont certaines pourraient rendre futile et déraisonnable une tentative de revascularisation.

Si les signes ischémiques comportent un sous-décalage permanent du segment ST ou des ondes T négatives, il ne s'agit vraisemblablement pas d'une occlusion brutale d'un gros tronc épicardique. L'indication d'une coronarographie reste hautement probable à court terme, mais on n'est plus dans une logique de course contre la montre. En l'absence de sus-décalage de ST, le patient doit être rapidement hospitalisé en USIC, la coronarographie est habituellement différée de quelques heures, le temps d'instaurer un traitement antithrombotique et anti-ischémique adéquat et de compléter l'évaluation cardiologique, notamment par une échographie cardiaque.

Parfois, le tracé n'est pas interprétable, notamment lorsqu'il existe un bloc de branche gauche (surtout s'il est anciennement connu) ou si le malade est porteur d'un stimulateur cardiaque (beaucoup plus rarement pour les patients ayant un syndrome de Wolff-Parkinson-White), le diagnostic ne peut être alors posé sur le simple interrogatoire et l'ECG. Dans ces cas, mais dans ces cas seulement, il est nécessaire d'attendre le retour des dosages de troponine, et d'autre part la réalisation d'une échographie cardiaque à la recherche d'un trouble de cinétique segmentaire.

En revanche, rappelons-le, lorsque le diagnostic d'infarctus du myocarde en cours de constitution est certain, l'acheminement vers la salle de coronarographie ne doit être retardé ni par la réalisation d'une échographie cardiaque ni par l'attente des résultats biologiques.

Lorsque l'ECG recueilli en cours de douleurs est strictement normal y compris les dérivations V7-V8-V9, V3R et V4R, le diagnostic d'infarctus myocardique en cours de constitution est peu probable. Il convient alors d'évoquer prioritairement les diagnostics différentiels, notamment une dissection aortique (angio-TDM, échographie transœsophagienne), une péricardique aiguë hyperalgique (échographie, biologie inflammatoire), parfois une urgence abdominale (perforation d'organes creux, pancréatite aiguë...) entre autres possibilités… Un authentique infarctus du myocarde sans aucune modification électrique pendant la douleur est très rare mais n'est cependant pas totalement impossible. Cette éventualité n'est à envisager que si les dosages de troponine sont positifs et qu'aucune autre cause menaçante n'a été trouvée.

POUR LA PRATIQUE

- Le diagnostic des douleurs thoraciques intermittentes est souvent difficile, l'ECG intercritique étant le plus souvent normal. Il s'appuie avant tout sur un interrogatoire de grande qualité permettant d'individualiser les patients chez lesquels un diagnostic de syndrome coronaire aigu est concevable.
- Les dosages de troponine ultrasensible sont devenus un outil de tri très performant si, et seulement si, ils sont prescrits à bon escient pour conforter ou réfuter un diagnostic plausible.
- Les douleurs coronariennes intermittentes correspondent généralement au diagnostic de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST.
- La prise en charge pharmacologique et éventuellement interventionnelle permet dans la très grande majorité des cas (> 90 %) d'éviter l'évolution vers l'infarctus constitué.
- Les douleurs prolongées, au-delà de quelques dizaines de minutes, sont de diagnostic souvent plus facile ; l'ECG percritique est exceptionnellement normal s'il s'agit d'un syndrome coronaire aigu. L'identification d'un sus-décalage du segment ST impose l'acheminement immédiat vers une salle de cardiologie interventionnelle pour réalisation d'une angioplastie primaire sans attendre les résultats d'autres examens complémentaires notamment biologiques.
- Le pronostic de l'infarctus précocement reperfusé (dans les 6 premières heures) s'est considérablement amélioré ces 10 dernières années.

Conclusion

Les examens complémentaires mis au point et validés cette dernière décennie, notamment le dosage des taux sanguins de troponine, sont de très puissantes aides au diagnostic de syndrome coronaire aigu à condition qu'ils soient bien compris et judicieusement prescrits, ce qui signifie en pratique à condition que l'approche clinique initiale ait été performante. La qualité de l'interrogatoire reste l'un des rares domaines de notre pratique où nous pouvons continuer à progresser jusqu'à l'extrême fin de notre carrière ! •

RÉSUMÉ **Comment diagnostiquer un syndrome coronaire aigu en 2015 ?**

Les syndromes coronaires aigus se définissent comme une souffrance ischémique du myocarde généralement consécutive à une rupture de plaque endocoronarienne avec constitution d'une thrombose endoluminale. Ils se présentent souvent sous la forme de douleur intermittente correspondant à une subocclusion coronarienne. Le diagnostic est difficile car l'électrocardiogramme (ECG) intercritique est généralement normal. Un interrogatoire de qualité guide l'indication de dosages de troponine ultrasensibles dont la valeur diagnostique est considérable mais qui exposent au risque de faux-positif si leur prescription n'est pas suffisamment ciblée. Les douleurs thoraciques prolongées de plus de quelques dizaines de minutes correspondent généralement à une occlusion brutale et complète d'un tronc coronaire épicardique. L'ECG est presque toujours pathologique. Lorsqu'il identifie un sus-décalage de ST, l'acheminement immédiat vers une salle de coronarographie, sans attendre les résultats d'autres examens complémentaires, permet une reperfusion précoce par angioplastie, une limitation importante de la masse nécrosée et par conséquent une amélioration majeure du pronostic.

SUMMARY **How to diagnose an acute coronary syndrome in 2015?**

Acute coronary syndromes (ACS) are characterized by sudden, reduced blood flow to the heart leading to myocardial ischemia, caused by atherosclerotic plaque rupture or erosion, with differing degrees of superimposed thrombosis. The most frequent clinical presentation is intermittent chest pain secondary to coronary artery subocclusion. The absence of electrocardiogram (ECG) abnormalities in a high proportion of patients after pain relief renders the diagnosis difficult. Clinical evaluation is of great importance to distinguish patients with ACS within the very large proportion with chest pain. Troponins play a central role in establishing the diagnosis, however false positive tests are frequent in patients with a low pretest probability and may lead to unnecessary invasive cardiac testing. Prolonged anginal pains of more than 10 minutes are generally secondary to epicardial coronary artery occlusion and associated with ECG abnormalities in a large majority of patients. Patients with persistent ST-elevation should be immediately transported to the hospital for emergent early reperfusion therapy, which reduces myocardial injury and is associated with major improvement of prognosis.

K. Wahbi et S. Weber déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N.** Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. Am Heart J 2002;144:1012-7.
2. **Lev EI, Battler A, Behar S, et al.** Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. Am J Cardiol 2003;91:224-7.
3. **Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al.** Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). Am J Cardiol 2006;97:437-42.
4. **Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al.** Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999;281:707-13.
5. **Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al.** The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006;27:2285-93.
6. **Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al.** Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007;116:2634-53.
7. **Keller T, Zeller T, Peetz D, et al.** Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009;361:868-77.
8. **Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al.** Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med 2009;361:858-67.
9. **Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al.** Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011;162:81-8.
10. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Lancet 1999;354:708-15.
11. **Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al.** Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2009;360:213-24.
12. **Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, et al.** Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. Circulation 2007;115:1762-8.
13. **Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E.** Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. Int J Cardiol 1993;39:131-42.
14. **Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al.** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29:2909-45.

vidéo

audio

images

liens

Prise en charge d'une maladie coronarienne au stade aigu

Marion Chatot,
François Schiele

La phase préhospitalière doit se caractériser par l'appel urgent du 15, information qui doit être faite et répétée par le médecin traitant, particulièrement chez les patients à risque. La conduite de la phase hospitalière précoce diffère selon qu'il existe ou non un sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme.

Ce qui est nouveau

La disponibilité des défibrillateurs automatiques et des systèmes d'assistance permettent de mieux traiter les arrêts circulatoires par trouble du rythme, mais le massage cardiaque immédiat et efficace reste l'élément fondamental pour limiter les séquelles neurologiques.

Le bilan coronarographique est l'élément majeur, réalisé immédiatement en cas de STEMI et dans presque tous les autres cas dans les premières 24 heures. La thrombolyse en cas de STEMI est de moins en moins utilisée. Le choix du traitement antiplaquettaire se porte préférentiellement sur prasugrel ou ticagrelor par rapport au clopidogrel.

L'impact des informations transmises par les médias sur la relation médecin-malade et l'observance thérapeutique est important. Les informations adaptées au cas particulier du patient doivent être répétées, en particulier sur l'importance du traitement de prévention secondaire dont le patient ne perçoit jamais assez l'effet protecteur et parfois uniquement les effets indésirables.

La maladie coronarienne au stade aigu se présente principalement sous la forme de deux tableaux : le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST ou *ST-elevation myocardial infarction* (STEMI) et le syndrome coronaire aigu sans sus-décalage ou *non-ST-elevation myocardial infarction* (NSTEMI). Si, sur le plan pratique, ces deux tableaux se différencient dans la prise en charge aiguë, on distingue dans les deux cas la phase préhospitalière, la phase d'admission et la phase d'hospitalisation.

Prise en charge préhospitalière

C'est une phase critique du syndrome coronaire aigu au cours de laquelle se joue une grande part du pronostic du patient. Les acteurs de cette phase sont le patient, son entourage, le médecin traitant et l'équipe du service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR).

Le patient

Il donne l'alerte trop tardivement. L'appel dès le début des symptômes douloureux thoraciques n'est pas la règle et dans le registre FAST-MI de 2010, le délai médian d'appel était de plus de 2 heures.[1] Non seulement ces 2 heures d'attente limitent le bénéfice d'une reperfusion, mais elles exposent le patient à un arrêt cardiocirculatoire dans un environnement qui lui laisse peu de chances de survivre sans séquelles. Ce constat d'appel trop tardif est fait non seulement chez les patients qui ont un premier infarctus, mais aussi chez ceux qui ont déjà eu un syndrome coronaire aigu. L'information de public pour un appel au « 15 » dès le début de symptômes douloureux thoraciques doit être faite et répétée, notamment par le médecin traitant et en particulier chez les patients à risque.[2]

Pôle cœur-poumon, hôpital Jean-Minjoz, CHU de Besançon, université de Franche-Comté, 25030 Besançon, France.
francois.schiele@univ-fcomte.fr

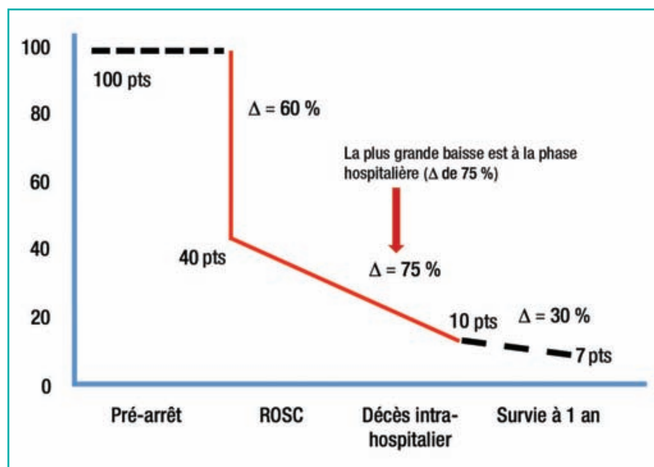


FIGURE 1 **Courbe de survie après arrêt cardiocirculatoire extrahospitalier.** La plus grande chute de survie ne s'observe pas lors de prise en charge initiale en situation préhospitalière, mais bien durant la phase hospitalière (75 % des patients initialement réanimés meurent en intrahospitalier).
ROSC : reprise d'une hémodynamique spontanée.
Adaptée* avec permission de J Am Coll Cardiol Int 2012;5:597-605. doi:10.1016/j.jcin.2012.01.017)
* Publication originale en anglais. Cette adaptation n'est pas une traduction officielle effectuée par Elsevier.

L'entourage joue un grand rôle dans la rapidité de l'appel, mais il peut aussi devenir un acteur majeur de la survie en cas de trouble du rythme ventriculaire avec arrêt circulatoire : un massage cardiaque en attendant les secours permet de limiter les séquelles neurologiques. L'enseignement des manœuvres de massage cardiaque chez les élèves et au public en général, ainsi qu'une familiarisation à l'utilisation des nombreux défibrillateurs automatiques installés dans les lieux publics, devraient améliorer le pronostic des patients en arrêt circulatoire (fig. 1).[3]

Le médecin traitant

Conséquence du manque d'information ou reliquat d'une pratique ancienne, les patients appellent parfois leur médecin en cas de douleur thoracique. Le réflexe médical doit être simple et systématique : faire l'appel au « 15 » et rester auprès du patient jusqu'à l'arrivée du service médical d'urgence.[4] Sa présence assure la possibilité d'une réanimation de bonne qualité en cas de nécessité et permet aussi, selon l'équipement disponible, d'enregistrer le premier électrocardiogramme (ECG). Ce tracé est souvent très informatif, en particulier en cas d'infarctus sans sus-décalage de ST ou de spasme coronarien. Le traitement médicamenteux à ce stade comprend la prescription de trinitrine sublinguale et d'aspirine (150-300 mg par voie orale).[5] Selon les cas, associer des antalgiques et un diurétique, en cas de signes d'insuffisance ventriculaire gauche, peut être nécessaire.

Le SMUR

L'organisation des soins en France comprend la possibilité d'envoyer une équipe médicale spécialisée dans les traitements d'urgence au domicile des patients. Dans le syndrome coronaire aigu, l'équipe médicale permet de faire face efficacement à un arrêt circulatoire, une défaillance ventriculaire gauche mais aussi pour décider, en accord avec l'équipe cardiologique, de la stratégie de reperfusion.[5]

En cas d'arrêt circulatoire

Le SMUR prend le relais des manœuvres de réanimation initiées par l'entourage, avec la disponibilité d'un défibrillateur, ventilation, oxygénation, amines vasoactives. En cas d'échec de récupération d'une activité circulatoire, il peut mettre en place une assistance circulatoire. Dans ces cas extrêmes, un système assurant un massage cardiaque est placé pour le transport vers un centre capable d'assurer un reperfusion coronarienne et, si nécessaire, une assistance de type circulation extracorporelle.[6]

Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST

Si l'ECG initial montre un sus-décalage du segment ST, une stratégie de reperfusion doit être initiée. Deux techniques se discutent, la thrombolyse intraveineuse ou l'angioplastie primaire. Le choix de la stratégie se fait en fonction de quatre facteurs :[7]
– la présence d'une contre-indication à la thrombolyse, comme un traitement anticoagulant oral ou un risque élevé de saignement (estimé sur l'âge, le sexe, le poids, un éventuel antécédent d'accident vasculaire cérébral ou la notion de saignement ou chirurgie récents) ; le prétraitement par aspirine, anticoagulant intraveineux et sous-cutané ou par clopidogrel n'est pas une contre-indication à cette technique de reperfusion, mais les posologies sont à adapter ;
– le délai nécessaire pour réaliser l'angioplastie, qui dépend de la distance et des moyens de transport à disposition ; au-delà de 120 minutes, la thrombolyse est envisagée ;
– le délai d'évolution de l'infarctus, estimé sur l'heure de début des symptômes ; au-delà de 3 heures, l'efficacité de la thrombolyse diminue (en raison de l'organisation du caillot), mais le risque de saignement persiste et l'angioplastie devient donc la stratégie préférentielle ;
– la topographie de l'infarctus ; en cas d'infarctus antérieur, où une plus importante masse myocardique est en jeu, on favorise la thrombolyse ; selon la stratégie de reperfusion choisie, le reste du traitement de la phase préhospitalière est dicté par des protocoles établis entre urgentistes et cardiologues.
Les traitements associés de l'infarctus avec sus-décalage de ST dépendent du choix de la stratégie de reperfusion :
– si le choix s'est porté sur l'angioplastie directe, le traitement préhospitalier consiste en l'administration d'aspirine (si non donnée préalablement), un deuxième antiplaquettaire inhibiteur des récepteurs P2Y12 (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor), un anticoagulant (héparine non fractionnée, énoxaparine ou bivalirudine) et enfin, dans certains cas, un troisième antiplaquettaire inhibiteur des récepteurs GPIIb-IIIa ;
– si une thrombolyse est décidée, aspirine, clopidogrel et anticoagulant sont initiés en même temps qu'est injecté le

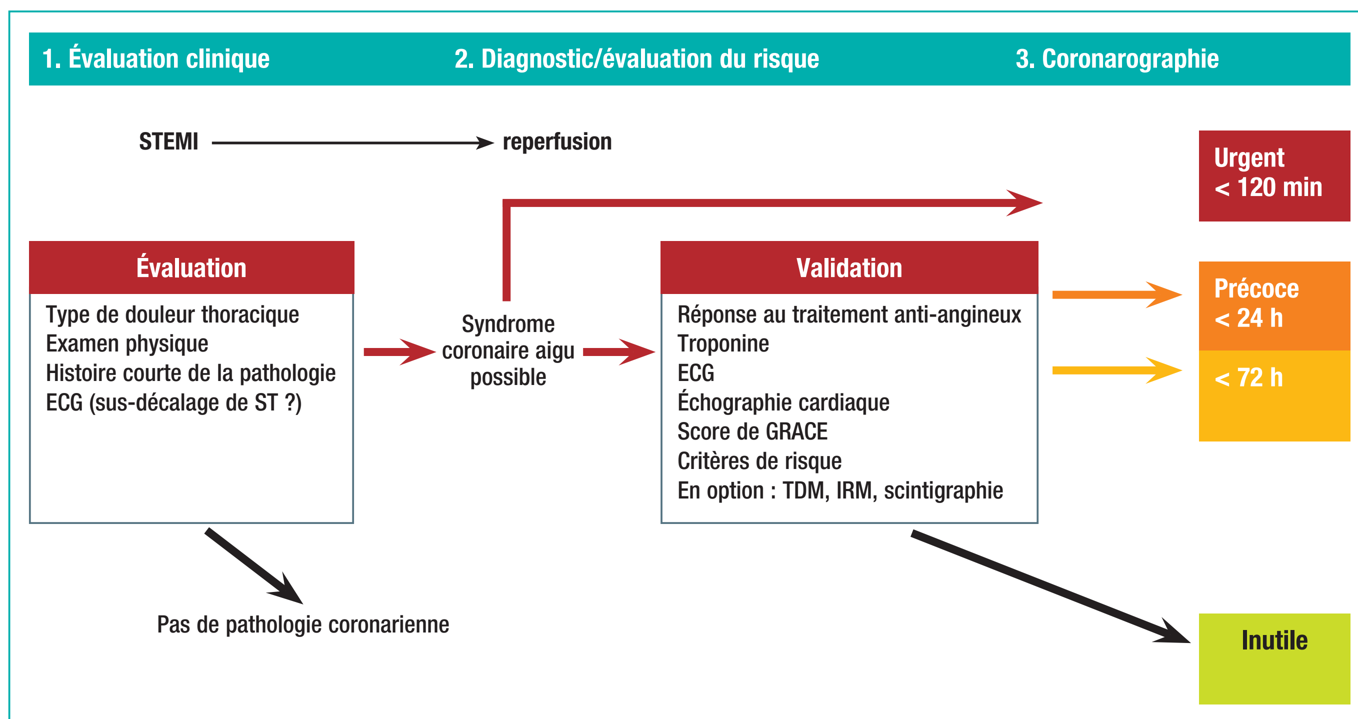


FIGURE 2 **Algorithme décisionnel pour la prise en charge invasive (coronarographie et revascularisation coronarienne) en cas de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (recommandations de la Société européenne de cardiologie).**
ECG : électrocardiogramme ; **IRM** : imagerie par résonance diagnostique ; **STEMI** : infarctus avec sus-décalage du segment ST ; **TDM** : tomodensitométrie.
D'après la réf. 2.

thrombolytique (en bolus) ;
– quelle que soit la stratégie, le patient est transporté vers un centre de coronarographie, soit pour une angioplastie directe, soit pour une angioplastie « de sauvetage » en cas d'échec d'efficacité de la thrombolyse.

Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST

L'infarctus sans sus-décalage de ST représente un peu plus de la moitié des cas de syndromes coronaires aigus. Sur l'ECG, en dehors du sus-décalage de ST, d'autres anomalies peuvent exister comme un sous-décalage, mais l'ECG est souvent normal ou peu modifié. Dans ces situations, un doute diagnostique existe sur la réalité du syndrome coronaire aigu, mais ces patients ont un risque d'évolution initiale comparable aux patients ayant un infarctus avec sus-décalage de ST. L'absence de sus-décalage ne signifie donc pas un risque plus faible, mais plutôt un risque non évaluable en situation préhospitalière.

Le premier écueil à éviter est celui de ne pas hospitaliser ces patients, même s'ils n'ont plus de symptômes et ont parfois beaucoup d'arguments pour rester à domicile. Le même risque de trouble du rythme ventriculaire existe que pour infarctus avec sus-décalage et l'hospitalisation en urgence par les moyens médicalisés ne peut pas être discutée ou évitée. Conditionner l'hospitalisation à un dosage positif de la troponine ne doit pas être proposé, mais au contraire une hospitalisation immédiate « pour observation et évaluation du risque » doit être la règle.[2]

Du côté hospitalier, ce type d'hospitalisation pour suspicion de syndrome coronaire aigu doit être organisé de façon à pouvoir toujours accepter ces patients sans conditions ni délai en secteur cardiologique.

En cas de suspicion d'infarctus sans sus-décalage de ST, la place du traitement préhospitalier par antiplaquettaire et anticoagulant est moins bien établie. L'aspirine est de mise mais, en l'absence d'estimation du niveau de risque, la prescription d'un second antiplaquettaire est actuellement discutée.

Phase hospitalière précoce

À la phase d'admission, le parcours des patients avec ou sans sus-décalage de ST diffèrent notablement ; celui du patient avec sus-décalage est mieux fléché que celui des patients sans sus-décalage du segment ST.

Admission des infarctus avec sus-décalage de ST

Patient admis pour angioplastie directe

Aucun délai ne peut être accepté pour la réalisation de la reperfusion. Dans un système bien organisé, le SMUR informe le centre du transfert, ce qui lui laisse le temps d'activer les équipes de cardiologie interventionnelle. Le patient arrive directement sur la

table de coronarographie, les compléments d'information médicale et l'examen clinique effectué durant la préparation ne doivent pas retarder la coronarographie. Elle est réalisée le plus souvent par voie radiale pour minimiser les risques de saignement avec un délai de 20-40 minutes (temps qualifié de « *door to needle* »). L'angioplastie coronarienne est faite dans le même temps après complément éventuel du traitement antithrombotique. Se discutent l'administration d'un troisième antiplaquettaire (un inhibiteur des récepteurs GPIIb-IIIa), le recours à une « thrombo-aspiration », puis finalement l'implantation d'un ou plusieurs stents. Le choix du type de stent, actif ou non, est fonction des caractéristiques des patients, mais le stent « actif » est devenu le choix préconisé. Le délai de reperfusion (« *door to balloon* ») est mesuré systématiquement et sert d'indicateur de qualité de prise en charge.

Patients thrombolysés

Chez ces patients, la nécessité de coronarographie immédiate ou différée dépend du succès de la thrombolyse. En moyenne, la thrombolyse permet une reperfusion coronaire dans deux tiers des cas dans un délai de 30-60 minutes, marquée par une diminution ou disparition de la douleur, une régression du sus-décalage de ST (de plus de la moitié de sa hauteur initiale) et parfois des arythmies dites de reperfusion comme le rythme idioventriculaire accéléré. En cas de succès de la thrombolyse, il est préférable d'attendre au moins 3 heures avant de réaliser la coronarographie (qui doit être réalisée néanmoins dans les 24 heures). Inversement, en cas de doute sur l'efficacité de la thrombolyse, le patient est dirigé immédiatement en coronarographie ; si l'artère responsable de l'infarctus est effectivement occluse, on procède à une angioplastie « de sauvetage ». Dans cette situation, les complications de l'angioplastie sont plus fréquentes, avec à la fois plus d'échec et de thrombose coronarienne et plus de risques de saignement.[5]

Admission des infarctus sans sus-décalage de ST

C'est une étape de stratification du risque. Le diagnostic d'infarctus sans sus-décalage de ST repose sur des critères cliniques (douleur angineuse spontanée résistante à la prise de trinitrine), des modifications de l'ECG de type « ischémiques » (sous- ou sus-décalage non persistant du segment ST, ondes T amples, symétriques et inversées, ondes Q de nécrose ou bloc de branche gauche non connus préalablement) et des anomalies biologiques (élévation puis redescente du taux de troponine après 3 heures d'évolution, *v.* p. 329). La population de patients ayant un diagnostic de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST est néanmoins très hétérogène dans le risque évolutif. La Société européenne de cardiologie propose un algorithme de stratification qui permet de guider la prise en charge, basé sur la persistance de la douleur et une estimation du niveau de risque, incluant en particulier le dosage de troponine, l'ECG et le score de GRACE :[2]

– les patients qui ont une douleur persistante doivent avoir une coronarographie immédiate (comme les patients avec sus-décalage de ST) afin de vérifier que la situation clinique ne correspond pas à une occlusion coronarienne car dans certaines occlusions d'artères du réseau circonflexe l'ECG ne montre pas

POUR LA PRATIQUE

▸▸ **Dans la phase préhospitalière,** deux éléments majeurs déterminent l'évolution du patient :
– la rapidité de la prise en charge des syndromes coronaires aigus est déterminante ; elle passe d'abord par une information du public sur l'importance d'un appel précoce ; le retard à l'appel est le facteur principal du délai de prise en charge ; les patients coronariens eux-mêmes, en cas de récidive d'infarctus, préviennent souvent trop tardivement ;
– l'hospitalisation systématique en cas de suspicion de syndrome coronaire aigu ; la disponibilité des dosages de troponine « ultrasensible » ne permet pas une stratification du risque en préhospitalier ;
– l'aspirine et un inhibiteur plaquettaire des récepteurs P2Y12 peuvent être donnés en phase préhospitalière, quand le diagnostic est certain.

▸▸ **Dans la phase hospitalière précoce,** le transfert direct en salle de coronarographie au vu des symptômes et de l'ECG permet la reperfusion la plus rapide en cas de sus-décalage du segment ST. Dans les autres cas, la prise en charge dépend de l'estimation du niveau de risque, sur la clinique, l'ECG et les résultats biologiques standard, incluant, bien sûr, le dosage de troponine « ultrasensible ». Chez les patients à haut risque, le bilan coronarographique est l'élément principal, réalisé dans presque tous les cas dans les premières 24 heures. Le choix du traitement antiplaquettaire se porte préférentiellement sur le prasugrel ou le ticagrelor par rapport au clopidogrel et une statine à forte dose doit être utilisée précocement.

▸▸ **Dans la phase hospitalière** et jusqu'à la sortie vont être discutés les traitements d'éventuelles complications, mais aussi ceux de la prévention secondaire. L'information du patient sur sa maladie conditionne l'évolution : information sur les mesures hygiéno-diététiques mais aussi, et surtout, sur l'importance du maintien du traitement antiplaquettaire et des statines dont l'interruption prématurée ou non motivée est démontrée délétère.

Place des nouveaux antiagrégants au stade aigu de la maladie coronarienne

Marion Chatot, François Schiele

Depuis la démonstration d'une réduction de la mortalité par l'aspirine, à la phase aiguë de l'infarctus, les médicaments antiplaquettaires sont devenus incontournables dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus. L'inhibition d'autres voies d'activation ou d'agrégation plaquettaire avec les inhibiteurs des récepteurs plaquettaires GPIIb-IIIa et les inhibiteurs des récepteurs P2Y12 ont complété l'éventail thérapeutique (*v.* figure).[1] La place des « anciens » et « nouveaux » antiplaquettaires n'est pas toujours facile à déterminer, en particulier dans les syndromes coronaires aigus.

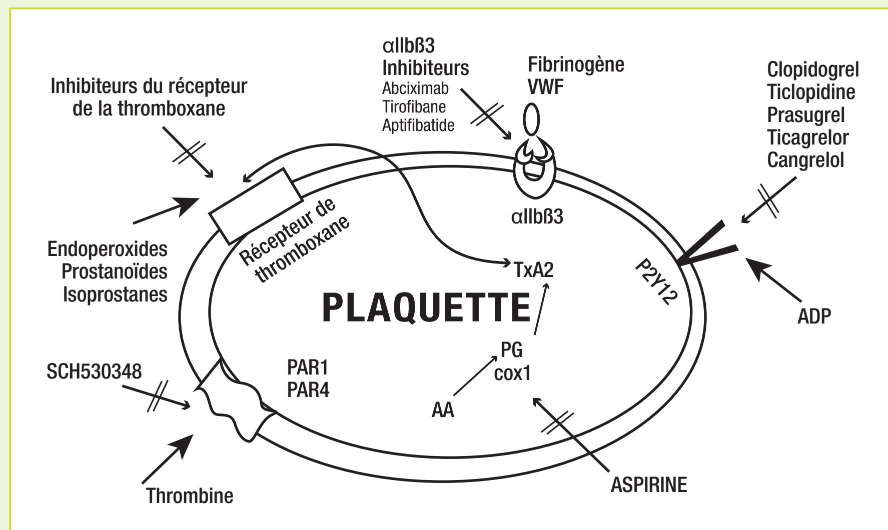


FIGURE **Schéma explicatif des principaux récepteurs plaquettaires, des molécules capables de les activer (flèches en gras) ou de les inhiber (flèches barrées).**
ADP : adénosine di-phosphate ; **VWF :** facteur Von Willebrand ; **aIIbB3 :** récepteur plaquettaire Gp2b3a
D'après la réf. 1.

Rien de nouveau pour les inhibiteurs des récepteurs GPIIb-IIIa

Ces molécules bloquent l'agrégation plaquettaire en empêchant la formation de ponts de fibrinogène entre les plaquettes activées. Bien que déjà anciens, ils restent indiqués en cas d'angioplastie à haut risque thrombotique, donc en cas d'angioplastie à la phase aiguë de l'infarctus en association avec la thrombectomie. En dehors de ces situations, les indications des inhibiteurs GPIIb-IIIa ont été restreintes et cette classe médicamenteuse n'est plus recommandée avant une coronarographie, mais uniquement durant l'angioplastie coronarienne et chez des patients à faible risque hémorragique.

Les inhibiteurs des récepteurs P2Y12 plaquettaires

Le chef de file de cette classe reste le clopidogrel (75 mg/j). Utilisé initialement après une angioplastie coronarienne pour éviter les thromboses de stent, le clopidogrel a été largement validé dans des études cliniques concernant le syndrome coronaire aigu. L'étude CURE a été la première à tester avec succès une double inhibition plaquettaire par l'association de l'aspirine et du clopidogrel, un inhibiteur des fonctions plaquettaires.[2] Chez les patients traités par angioplastie, le bénéfice de la double inhibition était encore plus marqué mais, inversement, chez les patients traités par chirurgie de pontage, l'excès de saignement était important. C'est à la suite de cette étude que nous traitons nos patients sur 12 mois après un syndrome coronaire aigu, même si la démonstration d'efficacité n'a pas été faite sur cette durée dans le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST.

La durée de l'association aspirine-clopidogrel après un syndrome coronaire aigu et/ou après implantation d'un stent actif fait l'objet d'études dont il est difficile de faire une synthèse simple : certaines études réalisées avec des stents de « nouvelle génération » montrent qu'une durée de double anti-agrégation plaquettaire de 6 mois semble suffisante, même en situation de syndrome coronaire aigu. Le consensus actuel semble donc être 12 mois, possiblement réduit à 6 mois chez les patients à haut risque hémorragique.

À partir de 2006, l'efficacité du clopidogrel à la dose de 75 mg a été remise en question. Trois problèmes ont été identifiés : l'inhibition plaquettaire insuffisante, les tests fonctionnels montrant qu'elle ne dépassait pas 60 % ; l'inertie d'action car il faut attendre 3 à 6 heures après la dose de charge pour obtenir une inhibition correcte ; la variabilité individuelle, avec environ 10 % des patients considérés comme « mauvais répondeurs » au clopidogrel. Pour pallier ces limites, l'étude CURRENT a testé une stratégie de doublement de la dose de charge (600 mg) puis de doublement de la dose d'entretien (150 mg/j) pendant une semaine, stratégie

qui est plus efficace chez les patients traités par angioplastie.
Les « nouveaux » inhibiteurs des récepteurs P2Y12, prasugrel et ticagrelor, s'affranchissent des trois problèmes du clopidogrel. Ils sont plus puissants (80 % d'inhibition), plus fiables (pas ou peu de variabilité individuelle) et l'inhibition plaquettaire est plus rapide après une première administration (2 heures).
Le bénéfice du prasugrel (10 mg/j) chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu traités par angioplastie est une diminution du critère combiné (décès, infarctus, accident vasculaire cérébral, thrombose de stent) mais au prix d'un risque hémorragique plus important.[3] Les patients ayant un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+ ou *ST-elevation myocardial infarction* [STEMI]), ou les diabétiques ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST- ou *non-ST-elevation myocardial infarction* [NSTEMI]) sont des indications de choix car il n'y a pas eu d'augmentation des saignements dans ces sous-groupes. Inversement, chez les patients ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral, il y eut plus d'hémorragies intracrâniennes et donc le prasugrel est contre-indiqué. Enfin, au-delà de 75 ans, ou en cas de poids inférieur à 60 kg, l'augmentation des hémorragies compense le bénéfice et le prasugrel n'a pas de supériorité sur le clopidogrel. Chez les patients avec un syndrome coronaire aigu non traité par angioplastie, le prasugrel n'offre pas d'avantage sur le clopidogrel. Dans tous les cas, la durée de traitement par prasugrel ne peut pas excéder 12 mois après un syndrome coronaire aigu.[4]
Le ticagrelor (90 mg x 2 par jour) est une classe différente des thiénopyridines qui inhibe de façon réversible le récepteur plaquettaire P2Y12. Par rapport au clopidogrel, pour un syndrome coronaire aigu, il permet une réduction des événements ischémiques et de la mortalité cardiovasculaire, là aussi au prix d'un risque hémorragique plus élevé.[5] Le *switch* de clopidogrel vers le ticagrelor est possible sans risque, la seule limitation d'usage étant l'antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Il a été montré que le ticagrelor est supérieur au clopidogrel en cas de STEMI ou NSTEMI et quel que soit le traitement utilisé (revascularisation par angioplastie, par chirurgie ou traitement médical seul).[6]
En cas d'indication de pontage au décours d'un syndrome coronaire aigu, si la situation le permet, il faut laisser s'estomper l'effet du double traitement antiplaquettaire pour limiter le risque hémorragique. Il est donc recommandé une interruption de 5 jours du clopidogrel ou ticagrelor et de 7 jours du prasugrel. En phase postopératoire, la reprise du double traitement apporte un bénéfice, bien démontré avec le ticagrelor.[6]

Que nous réserve un futur plus ou moins proche ?

Les plaquettes possèdent de nombreux récepteurs capables de déclencher leur activation et le besoin d'un contrôle du risque de thrombose artérielle sans surcroît de saignement n'est pas résolu. De nombreuses études portent sur l'amélioration et sur la maniabilité des inhibiteurs P2Y12, mais aussi sur d'autres stratégies comme le blocage des récepteurs à la thrombine (PAR-1) ou l'association d'antiplaquettaires et d'une faible dose d'anticoagulant direct. Deux traitements pourraient s'ajouter bientôt à l'arsenal actuel :
– **le cangrelor,** un inhibiteur plaquettaire proche du ticagrelor utilisable par voie intraveineuse et d'efficacité immédiate ; ces propriétés le rendent très intéressant au moment d'une angioplastie en urgence chez des patients qui n'ont pas eu de prétraitement suffisamment prolongé par un inhibiteur des récepteurs P2Y12 ;
– **le rivaroxaban** 2,5 mg, 1 fois par jour, en association avec l'aspirine et le clopidogrel, à poursuivre pendant 12 mois ; cette stratégie de trithérapie expose à un sur-risque de saignement, mais le bénéfice sur les événements thrombotiques est important, incluant une réduction de la mortalité. •

RÉFÉRENCES

1. Varon D, Shai E, Spectre G. Frontiers in platelet inhibition. Discovery Medicine. 2009;8:242-6.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial I. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. New Engl J Med 2001;345:494-502.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New Engl J Med 2007;357:2001-15.
4. Steg PG, James SK, Gersh BJ. 2012 ESC STEMI guidelines and reperfusion therapy: Evidence-based recommendations, ensuring optimal patient management. Heart 2013;99:1156-7.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New Engl J Med 2009;361:1045-57.
6. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541-619.

de sus-décalage du segment ST (fig. 2) ;[2]
– les patients dont le dosage de troponine est élevé sont *a priori* à considérer comme des candidats à une stratégie invasive ;
– le score de GRACE considère l'âge, les signes d'insuffisance cardiaque ou de choc, la fonction rénale, l'élévation de la troponine, le tableau avec arrêt circulatoire et les modifications du segment ST ;[8] les patients dont le score de GRACE est élevé (> 140) ont un risque de décès important et relèvent d'une stratégie « invasive » incluant une coronarographie dans les 24-72 heures ; cette stratégie invasive précoce est un élément clé de la prise en charge des patients à « haut risque » et permet de réduire le risque de décès ou de récidive d'infarctus ;[9]
– les patients à bas risque ou ceux pour lesquels la probabilité du diagnostic de syndrome coronaire est faible ne sont pas de bons candidats à une stratégie invasive ; celle-ci est conditionnée à la positivité de tests non invasifs à la recherche d'une confirmation de l'ischémie ; enfin, si le score de GRACE est l'élément majeur de la stratification du risque, le calcul d'autres scores est également proposé, comme pour le risque de saignement, de néphrotoxicité induite par l'iode, de thrombose de stent…

Le traitement antithrombotique des syndromes coronaires aigus doit être introduit dès l'admission et la certitude du diagnostic. Ce traitement est commun aux syndromes coronaires aigus avec ou sans sus-décalage de ST et comporte :
– l'aspirine, à la dose de 75 mg par jour pour une durée indéterminée ; la dose du bolus d'aspirine en phase préhospitalière est de 150-300 mg par voie orale ou de 80-125 mg par voie intraveineuse ;
– un inhibiteur des récepteurs P2Y12 doit être associé à l'aspirine, pour une durée de 12 mois après un syndrome coronaire aigu, que le patient ait eu ou non une implantation de stent ; trois médicaments sont disponibles : le clopidogrel (dose de charge de 300-600 mg puis dose quotidienne de 75 mg), le prasugrel (dose de charge de 60 mg suivi d'une dose d'entretien de 10 mg/j en une prise), le ticagrelor (dose de charge de 180 mg suivi d'une dose d'entretien de 90 mg x 2 par jour).[11]

Phase d'hospitalisation

L'inhibiteur des récepteurs P2Y12 initié est adapté aux risques hémorragique et thrombotique du patient. Le clopidogrel n'est recommandé que chez les patients pour lesquels ni le prasugrel ni le ticagrelor ne sont utilisables (comme ceux sous anticoagulants oraux ou à haut risque hémorragique). Ainsi, si le clopidogrel a été utilisé en première intention, un remplacement par le ticagrelor est envisagé.[2, 5, 12]

Quatre autres thérapeutiques sont à prescrire au décours d'un syndrome coronaire aigu avec ou sans sus-décalage du ST :
– une statine, quel que soit le niveau initial de cholestérol et dès le premier jour d'hospitalisation, en utilisant préférentiellement l'atorvastatine 80 mg ; cette stratégie à forte dose de statine, dès la phase aiguë d'un syndrome coronaire aigu est fortement recommandée car elle permet une réduction des événements cliniques par rapport à une statine moins puissante (40 mg de pravastatine) ;[13] en fonction de la tolérance de ce traitement, d'autres statines à d'autres posologies peuvent être utilisées ;
– un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) est également recommandé, sauf hypotension ou intolérance, quelle que soit la fonction ventriculaire gauche ; les patients ayant une dysfonction rénale ont une indication supplémentaire à ce traitement qui doit néanmoins justifier une surveillance biologique dans ces cas ;
– le traitement par bêtabloquant n'est plus systématique dans les syndromes coronaires aigus mais il reste indiqué par voie orale chez les patients hémodynamiquement stables ; son action sur la fréquence, le rythme cardiaque et l'abaissement tensionnel sont de bons arguments pour les utiliser chez tous les patients, au moins durant la première année après un syndrome coronaire aigu ; en revanche, chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, le traitement bêtabloquant est impératif, sans limitation de durée, à la posologie maximale tolérée ;
– en cas de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique, de fraction d'éjection inférieure à 40 %, un inhibiteur des récepteurs à l'aldostérone (aldactone ou éplérénone) doit être introduit, le plus tôt possible, en association avec l'IEC et le bêtabloquant.

Des conseils hygiéno-diététiques sont donnés avant la sortie (*v.* p. 343), en particulier en ce qui concerne le contrôle des facteurs de risque, l'interruption du tabagisme, le contrôle de la surcharge pondérale, la pratique de l'exercice physique régulier. Une réadaptation à l'effort est généralement proposée. Enfin, durant l'hospitalisation, une échographie Doppler artérielle peut être réalisée à la recherche d'autres localisations de l'athérosclérose (carotides, aorte et artères des membres inférieurs). •

M. Chatot déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
F. Schiele déclare intervenir ponctuellement pour MSD, Astra Zeneca, Lilly et Sanofi et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par ces mêmes entreprises.

RÉSUMÉ Prise en charge d'une maladie coronarienne au stade aigu

En cas de syndrome coronaire aigu, la rapidité de prise en charge est impérative. Néanmoins, le délai médian d'appel par le patient est très long, plus de 2 heures en moyenne. La présence du médecin assure la possibilité d'une réanimation de bonne qualité en cas d'arrêt circulatoire et permet d'enregistrer le premier ECG, souvent très informatif, en particulier en cas de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST. Le traitement à ce stade se limite à la trinitrine sublinguale et à l'aspirine. Si l'ECG initial montre un sus-décalage du segment ST, une stratégie de reperfusion doit être initiée immédiatement, généralement par angioplastie directe. En absence de sus-décalage ST, un doute diagnostique existe sur la réalité du syndrome coronaire aigu. Cela ne signifie pas un risque plus faible, mais surtout un risque non évaluable en situation préhospitalière. L'utilisation de scores permet d'orienter vers une stratégie « invasive » incluant une coronarographie (immédiate ou dans les 24-72 heures). Les patients à bas risque sont candidats à une stratégie invasive conditionnée à la positivité de tests non invasifs. Durant l'hospitalisation, le traitement antiplaquettaire est adapté aux risques hémorragique et thrombotique du patient. Le clopidogrel n'est recommandé que chez les patients pour lesquels ni le prasugrel ni le ticagrelor ne sont utilisables. La prescription d'une statine, quelle que soit le niveau initial de cholestérol, doit être faite, dès le premier jour, préférentiellement avec 80 mg d'atorvastatine. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les bêtabloquants complètent la prescription durant l'hospitalisation et au long cours.

SUMMARY Management of coronary artery disease at the acute phase

In patients with acute coronary syndrome (ACS), early management is of prime importance. However, the median time taken by the patient to call the emergency services is often very long, up to 2 hours. The presence of a physician as first responder ensures good quality resuscitation in case of cardiac arrest, and allows recording of a first ECG, which can be very informative, especially in ACS without ST segment elevation. Treatment at this stage is limited to sublingual nitroglycerin and aspirin. If the first ECG shows ST segment elevation, the patient should be immediately oriented for reperfusion, usually by percutaneous coronary intervention. In the absence of ST segment elevation, the diagnosis of ACS remains unconfirmed. This does not imply that the risk is lesser, but rather that the risk cannot be evaluated accurately in the pre-hospital setting. The use of risk scores can guide the choice of management towards an invasive strategy, including coronary angiography (immediately, or within 24-72 hours). Low-risk patients are candidates for an invasive strategy, provided non-invasive tests demonstrate the presence of ischemia. During the hospital phase, antiplatelet treatment should be initiated and must be adapted to the patient bleeding and thrombotic risk. Clopidogrel is recommended only in patients who are not amenable to prasugrel or ticagrelor. Statin therapy should be initiated from day one, regardless of the initial cholesterol level, preferably with 80 mg atorvastatin. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers should also be prescribed to complete the medical prescription both in-hospital and in the long term.

RÉFÉRENCES

1. Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Investigators UU, Investigators FM. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. JAMA 2012;308:998-1006.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999-3054.
3. Group S-Ks. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. Lancet 2007;369:920-6.
4. Baruch T, Rock A, Koenig WJ, Rokos I, French WJ. «Call 911» STEMI protocol to reduce delays in transfer of patients from non primary percutaneous coronary intervention referral Centers. Crit Pathw Cardiol 2010;9:113-5.
5. Steg PG, James SK, Gersh BJ. 2012 ESC STEMI guidelines and reperfusion therapy: Evidence-based recommendations, ensuring optimal patient management. Heart 2013;99:1156-7.
6. Kern KB. Optimal treatment of patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:597-605.
7. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. Circulation 2006;114:2019-25.
8. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al., Global Registry of Acute Coronary Events I. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 2003;163(19):2345-53.
9. Puymirat E, Schiele F, Steg PG, et al., investigators F-M. Determinants of improved one-year survival in non-ST-segment elevation myocardial infarction patients: insights from the French FAST-MI program over 15 years. Int J Cardiol 2014;177:281-6.
10. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New Engl J Med 2007;357(20):2001-15.
11. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New Engl J Med 2009;361:1045-57.
12. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541-619.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. New Engl J Med 2004;350:1495-504.

Place des nouveaux antiagrégants au stade aigu de la maladie coronarienne

Marion Chatot, François Schiele

Depuis la démonstration d'une réduction de la mortalité par l'aspirine, à la phase aiguë de l'infarctus, les médicaments antiplaquettaires sont devenus incontournables dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus. L'inhibition d'autres voies d'activation ou d'agrégation plaquettaire avec les inhibiteurs des récepteurs plaquettaires GPIIb-IIIa et les inhibiteurs des récepteurs P2Y12 ont complété l'éventail thérapeutique (*v.* figure).[1] La place des « anciens » et « nouveaux » antiplaquettaires n'est pas toujours facile à déterminer, en particulier dans les syndromes coronaires aigus.

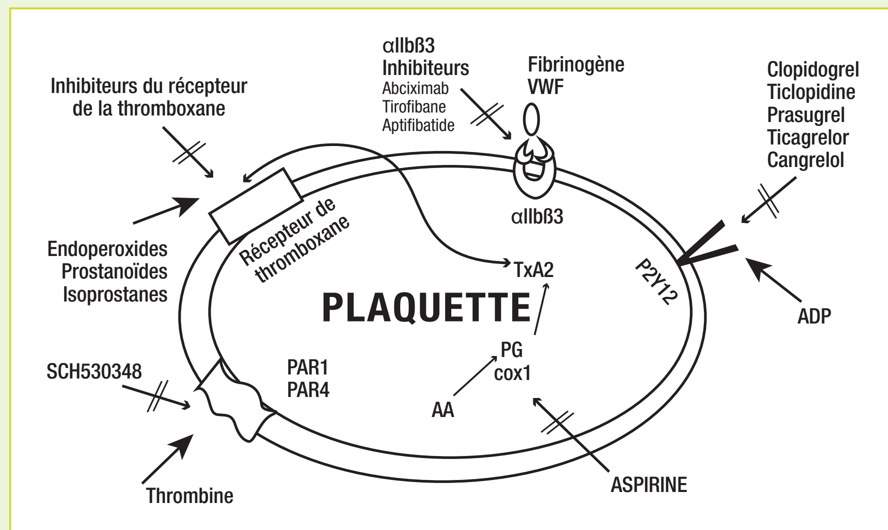


FIGURE **Schéma explicatif des principaux récepteurs plaquettaires, des molécules capables de les activer (flèches en gras) ou de les inhiber (flèches barrées).**
ADP : adénosine di-phosphate ; **VWF :** facteur Von Willebrand ; **aIIbB3 :** récepteur plaquettaire Gp2b3a
D'après la réf. 1.

Rien de nouveau pour les inhibiteurs des récepteurs GPIIb-IIIa

Ces molécules bloquent l'agrégation plaquettaire en empêchant la formation de ponts de fibrinogène entre les plaquettes activées. Bien que déjà anciens, ils restent indiqués en cas d'angioplastie à haut risque thrombotique, donc en cas d'angioplastie à la phase aiguë de l'infarctus en association avec la thrombectomie. En dehors de ces situations, les indications des inhibiteurs GPIIb-IIIa ont été restreintes et cette classe médicamenteuse n'est plus recommandée avant une coronarographie, mais uniquement durant l'angioplastie coronarienne et chez des patients à faible risque hémorragique.

Les inhibiteurs des récepteurs P2Y12 plaquettaires

Le chef de file de cette classe reste le clopidogrel (75 mg/j). Utilisé initialement après une angioplastie coronarienne pour éviter les thromboses de stent, le clopidogrel a été largement validé dans des études cliniques concernant le syndrome coronaire aigu. L'étude CURE a été la première à tester avec succès une double inhibition plaquettaire par l'association de l'aspirine et du clopidogrel, un inhibiteur des fonctions plaquettaires.[2] Chez les patients traités par angioplastie, le bénéfice de la double inhibition était encore plus marqué mais, inversement, chez les patients traités par chirurgie de pontage, l'excès de saignement était important. C'est à la suite de cette étude que nous traitons nos patients sur 12 mois après un syndrome coronaire aigu, même si la démonstration d'efficacité n'a pas été faite sur cette durée dans le syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST.

La durée de l'association aspirine-clopidogrel après un syndrome coronaire aigu et/ou après implantation d'un stent actif fait l'objet d'études dont il est difficile de faire une synthèse simple : certaines études réalisées avec des stents de « nouvelle génération » montrent qu'une durée de double anti-agrégation plaquettaire de 6 mois semble suffisante, même en situation de syndrome coronaire aigu. Le consensus actuel semble donc être 12 mois, possiblement réduit à 6 mois chez les patients à haut risque hémorragique.

À partir de 2006, l'efficacité du clopidogrel à la dose de 75 mg a été remise en question. Trois problèmes ont été identifiés : l'inhibition plaquettaire insuffisante, les tests fonctionnels montrant qu'elle ne dépassait pas 60 % ; l'inertie d'action car il faut attendre 3 à 6 heures après la dose de charge pour obtenir une inhibition correcte ; la variabilité individuelle, avec environ 10 % des patients considérés comme « mauvais répondeurs » au clopidogrel. Pour pallier ces limites, l'étude CURRENT a testé une stratégie de doublement de la dose de charge (600 mg) puis de doublement de la dose d'entretien (150 mg/j) pendant une semaine, stratégie

qui est plus efficace chez les patients traités par angioplastie.

Les « nouveaux » inhibiteurs des récepteurs P2Y12, prasugrel et ticagrelor, s'affranchissent des trois problèmes du clopidogrel. Ils sont plus puissants (80 % d'inhibition), plus fiables (pas ou peu de variabilité individuelle) et l'inhibition plaquettaire est plus rapide après une première administration (2 heures).

Le bénéfice du prasugrel (10 mg/j) chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu traités par angioplastie est une diminution du critère combiné (décès, infarctus, accident vasculaire cérébral, thrombose de stent) mais au prix d'un risque hémorragique plus important.[3] Les patients ayant un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+ ou *ST-elevation myocardial infarction* [STEMI]), ou les diabétiques ayant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST- ou *non-ST-elevation myocardial infarction* [NSTEMI]) sont des indications de choix car il n'y a pas eu d'augmentation des saignements dans ces sous-groupes. Inversement, chez les patients ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral, il y eut plus d'hémorragies intracrâniennes et donc le prasugrel est contre-indiqué. Enfin, au-delà de 75 ans, ou en cas de poids inférieur à 60 kg, l'augmentation des hémorragies compense le bénéfice et le prasugrel n'a pas de supériorité sur le clopidogrel. Chez les patients avec un syndrome coronaire aigu non traité par angioplastie, le prasugrel n'offre pas d'avantage sur le clopidogrel. Dans tous les cas, la durée de traitement par prasugrel ne peut pas excéder 12 mois après un syndrome coronaire aigu.[4]

Le ticagrelor (90 mg x 2 par jour) est une classe différente des thiénopyridines qui inhibe de façon réversible le récepteur plaquettaire P2Y12. Par rapport au clopidogrel, pour un syndrome coronaire aigu, il permet une réduction des événements ischémiques et de la mortalité cardiovasculaire, là aussi au prix d'un risque hémorragique plus élevé.[5] Le *switch* de clopidogrel vers le ticagrelor est possible sans risque, la seule limitation d'usage étant l'antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Il a été montré que le ticagrelor est supérieur au clopidogrel en cas de STEMI ou NSTEMI et quel que soit le traitement utilisé (revascularisation par angioplastie, par chirurgie ou traitement médical seul).[6]

En cas d'indication de pontage au décours d'un syndrome coronaire aigu, si la situation le permet, il faut laisser s'estomper l'effet du double traitement antiplaquettaire pour limiter le risque hémorragique. Il est donc recommandé une interruption de 5 jours du clopidogrel ou ticagrelor et de 7 jours du prasugrel. En phase postopératoire, la reprise du double traitement apporte un bénéfice, bien démontré avec le ticagrelor.[6]

Que nous réserve un futur plus ou moins proche ?

Les plaquettes possèdent de nombreux récepteurs capables de déclencher leur activation et le besoin d'un contrôle du risque de thrombose artérielle sans surcroît de saignement n'est pas résolu. De nombreuses études portent sur l'amélioration et sur la maniabilité des inhibiteurs P2Y12, mais aussi sur d'autres stratégies comme le blocage des récepteurs à la thrombine (PAR-1) ou l'association d'antiplaquettaires et d'une faible dose d'anticoagulant direct. Deux traitements pourraient s'ajouter bientôt à l'arsenal actuel :

– **le cangrelor,** un inhibiteur plaquettaire proche du ticagrelor utilisable par voie intraveineuse et d'efficacité immédiate ; ces propriétés le rendent très intéressant au moment d'une angioplastie en urgence chez des patients qui n'ont pas eu de prétraitement suffisamment prolongé par un inhibiteur des récepteurs P2Y12 ;

– **le rivaroxaban** 2,5 mg, 1 fois par jour, en association avec l'aspirine et le clopidogrel, à poursuivre pendant 12 mois ; cette stratégie de trithérapie expose à un sur-risque de saignement, mais le bénéfice sur les événements thrombotiques est important, incluant une réduction de la mortalité. •

RÉFÉRENCES

1. Varon D, Shai E, Spectre G. Frontiers in platelet inhibition. Discovery Medicine. 2009;8:242-6.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial I. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. New Engl J Med 2001;345:494-502.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New Engl J Med 2007;357:2001-15.
4. Steg PG, James SK, Gersh BJ. 2012 ESC STEMI guidelines and reperfusion therapy: Evidence-based recommendations, ensuring optimal patient management. Heart 2013;99:1156-7.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. New Engl J Med 2009;361:1045-57.
6. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541-619.

vidéo
audio
images
liens

Ordonnance du patient coronarien

Anne-Laure Nevers,
Maud Jandot,
Nicolas Maillot,
Yves Cottin

Pour rédiger l'ordonnance optimale du patient coronarien, le clinicien doit prendre en compte un élément majeur, la nouvelle classification qui tient compte des patients angineux mais aussi des patients coronariens asymptomatiques, créant ainsi un lien entre la prévention de l'athérosclérose, la revascularisation et les syndromes coronaires aigus.

Deux recommandations récentes publiées par la Société européenne de cardiologie et par le *National Institute for Health and care Excellence* anglais (NICE) font une mise au point de la prise en charge du patient coronarien stable et permettent de guider au mieux le praticien.[1, 2]

Nouvelle classification : « la cardiopathie ischémique stable »

Une prise charge globale optimale impose dans une première étape une classification du patient. En effet, il existe fréquemment des confusions entre le post-infarctus, le patient angineux, les suites d'angioplasties ou de pontages aorto-coronariens. L'*American Heart Association* définit clairement quatre modes d'entrées dans la pathologie : 1) à la suite d'un dépistage chez un patient asymptomatique ; 2) après un syndrome coronaire aigu ; 3) chez un patient angineux ; et 4) après un arrêt cardiaque qui révèle une cardiopathie ischémique (fig. 1). Mais le point majeur de cette nouvelle classification est la notion de cardiopathie ischémique stable issue de ces quatre modes d'entrée dans la pathologie, que le patient soit symptomatique ou non.[3] En effet, l'amélioration de la prise en charge des patients aussi bien à la phase aiguë d'un syndrome coronaire, dans le dépistage, que dans les stratégies de revascularisation ou dans le traitement pharmacologique ont amélioré significativement le pronostic des patients. Pour exemple, des travaux publiés en 2012 et portant sur 14 434 patients après un syndrome coronaire aigu montrent à 20 ans une survie de 35 % des patients avec surtout une absence de différence entre les hommes et les femmes (fig. 2).[4] L'ordonnance du patient ayant une cardiopathie ischémique stable prend ensuite en compte quatre éléments majeurs : 1) un socle global avec les mesures hygiéno-diététiques ; 2) le traitement pharmacologique au long cours ; 3) les stratégies pharmacologiques spécifiques de la période post-syndrome coronaire aigu et/ou post-angioplastie ; 4) des situations particulières comme la présence d'une fibrillation atriale.

Ce qui est nouveau

La nouvelle classification avec quatre modes d'entrée et la notion de cardiopathie ischémique stable.

Une stratégie médicale axée sur le très long terme.

L'importance du contrôle de tous les facteurs de risque.

Deux axes thérapeutiques : le pronostic et le symptôme.

Service de cardiologie, Bocage central, CHU de Dijon, 21079 Dijon Cedex, France.
yves.cottin@chu-dijon.fr

Angor stable ou cardiopathie ischémique stable ?

Patients asymptomatiques **sans** cardiopathie ischémique connue

Dépistage | Apparition d'un angor | Syndrome coronaire aigu | Arrêt Cardiaque

Évaluation
Optimisation du traitement

Cardiopathie ischémique stable
Patient asymptomatique

Cardiopathie ischémique stable
Patient symptomatique

Patients avec cardiopathie ischémique connue

FIGURE 1 **Angor stable ou cardiopathie ischémique stable ?**
D'après 2012 AHA Guidelines for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. Circulation 2012.

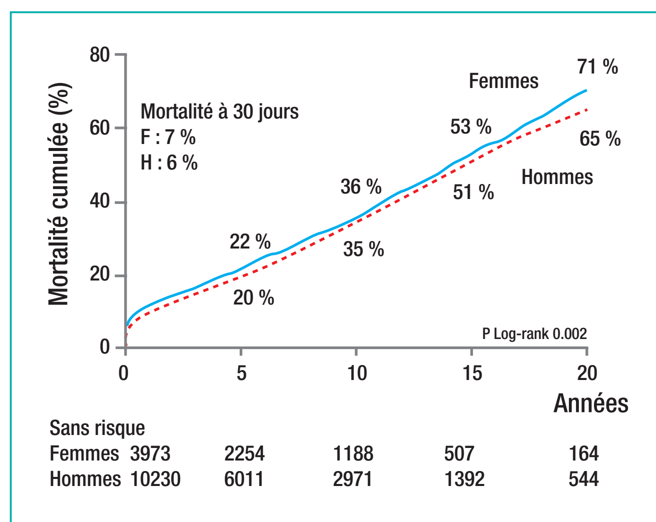


FIGURE 2 **Mortalité après un syndrome coronaire aigu.**
D'après la réf. 4.
Nauta ST, et al. Circulation. 2012;24:2282-2289.

Règles hygiéno-diététiques

Ce sont aussi les règles du traitement préventif de l'athérosclérose ; elles sont majeures et concernent à la fois le dépistage et le traitement des facteurs de risque de l'athérosclérose, le mode de vie du patient coronarien avec, outre la prévention du stress si tant est qu'il peut être prévenu (vie calme, horaires de travail réguliers, respect de périodes de repas régulières, loisirs…), la prévention de la sédentarité.

Lutter contre la sédentarité est fondamental. En effet, le myocarde peut être entraîné comme un muscle squelettique, et cela est valable autant pour un myocarde ischémique que pour un myocarde sain. Un entraînement physique régulier permet de diminuer la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique pour un même niveau d'effort, reculant ainsi le seuil d'ischémie myocardique. L'ischémie ne survient que pour un niveau d'effort plus élevé, augmentant ainsi la capacité d'effort du patient et améliorant son confort de vie. Il est de plus démontré qu'une activité physique régulière facilite le contrôle des autres facteurs de risque de l'athérosclérose – néanmoins, il faut respecter un

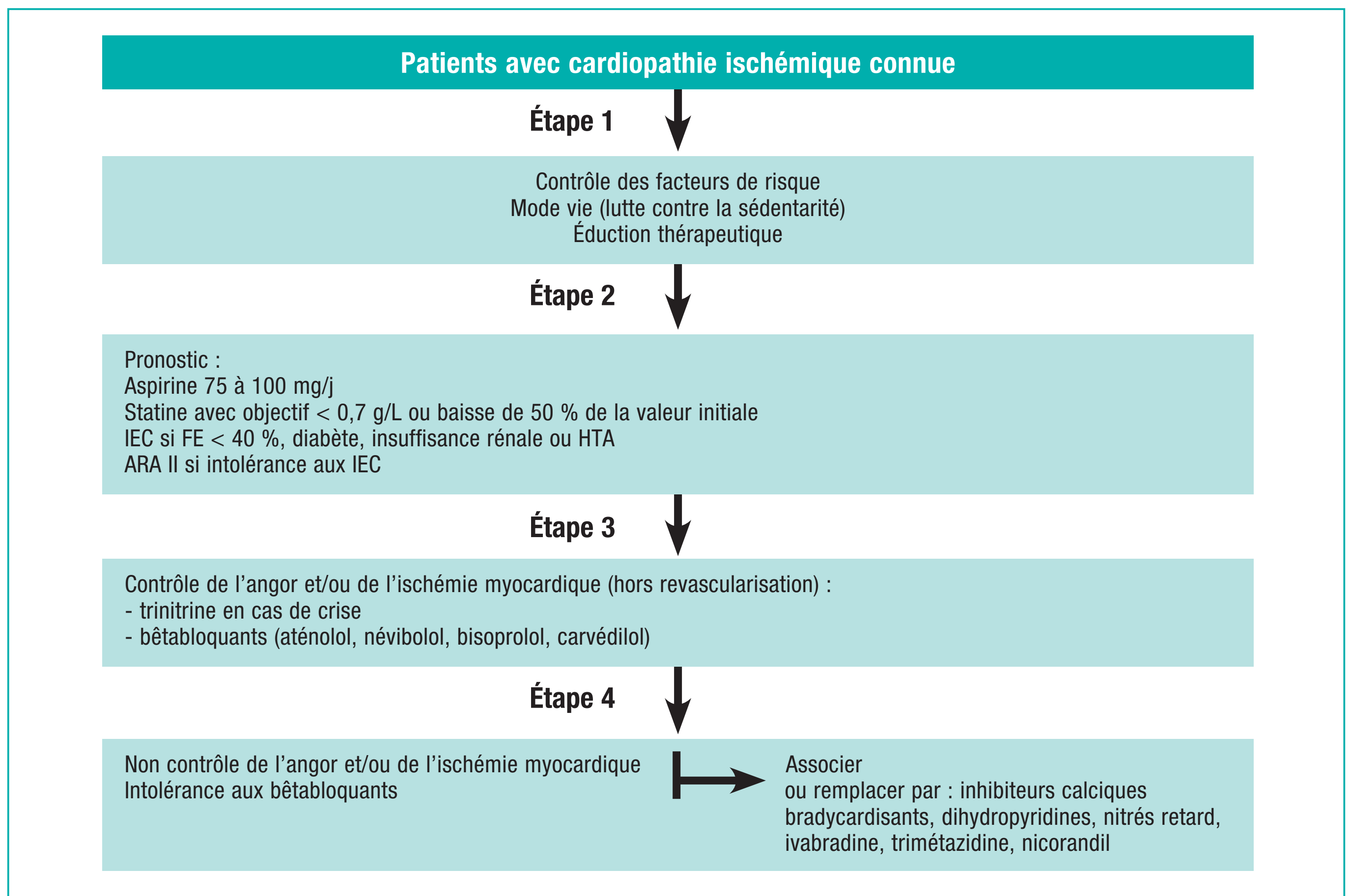


FIGURE 3 **Algorithme de prise en charge.**
ARA II : antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ; **FE :** fraction d'éjection ; **HTA :** hypertension artérielle ; **IEC :** inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

délai de 2 à 4 semaines après les périodes d'activité de la pathologie (angor instable, post-infarctus) – et qu'il existe des contre-indications permanentes (insuffisance cardiaque non compensée ; troubles du rythme ventriculaire sévères surtout s'ils sont aggravés par l'effort, l'hypertension artérielle sévère...).
Les activités physiques d'endurance et de détente (marche à pied, jogging, vélo, natation en piscine, golf, ski de fond...) doivent être privilégiées, en prenant toujours le soin de prévoir des séances préalables d'échauffement. En revanche, les efforts brusques, violents et prolongés, ainsi que les sports d'équipe où il est difficile de contrôler son activité, doivent être déconseillées.
Pour guider le patient coronarien dans la reprise d'une activité physique, les épreuves d'effort d'évaluation sont un outil précieux. En effet, elles évaluent l'aptitude à l'effort du patient et permettent de le conseiller dans la reprise d'une activité physique et sportive, mais aussi de préciser son aptitude physique à poursuivre une activité professionnelle, ou sinon de conseiller une réorientation.
Les programmes de réadaptation, réalisés dans des centres spécialisés, sous surveillance médicale stricte, permettent un reconditionnement autant physique que psychologique, particulièrement utile dans les suites d'hospitalisations prolongées pour chirurgie coronarienne ou accident coronarien majeur. Enfin, les programmes de phase III sont également à promouvoir sur le long terme.

Traitements pharmacologiques au long cours

Le but du traitement est double, la prévention des événements cardiovasculaires majeurs et le traitement anti-angineux spécifique (fig. 3).

Les traitements qui améliorent le pronostic

Le contrôle de l'évolution de la pathologie repose sur la réduction des plaques coronaires mais également sur leur stabilisation. Il comprend trois classes thérapeutiques : l'aspirine, les statines et les bloqueurs du système rénine-angiotensine (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II [ARA II]).

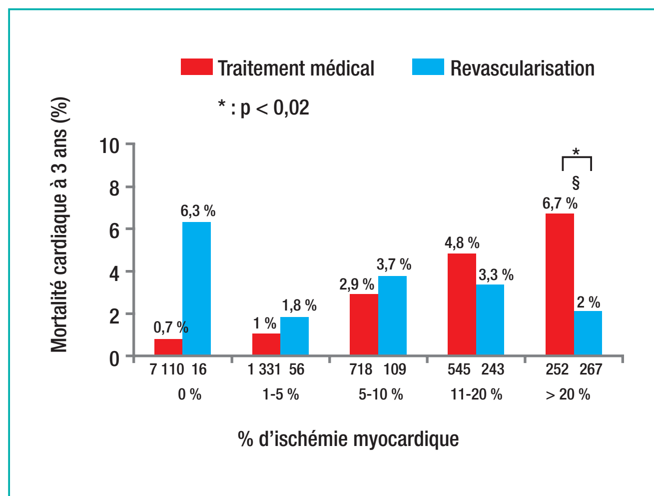


FIGURE 4 **Ischémie myocardique et mortalité à 3 ans.**
D'après la réf. 7.
Hachamovitch r, et al. Circulation 2013;107:2900-6.

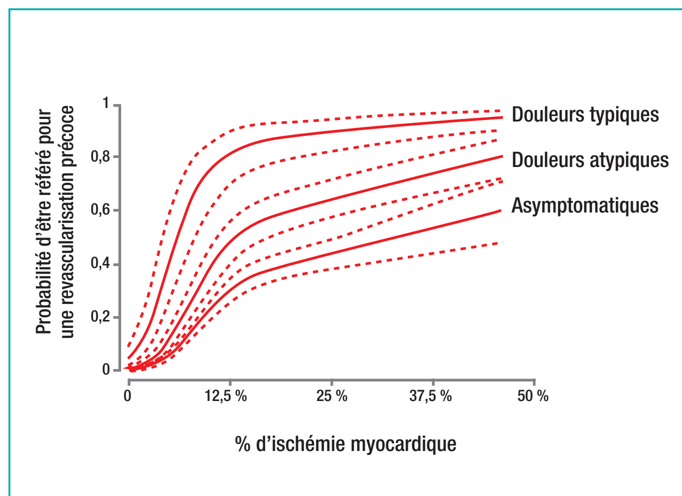


FIGURE 5 **Revascularisation précoce en fonction de l'ischémie et du type de douleur.**
D'après la réf. 7.

Patients avec cardiopathie ischémique connue

↓

Contrôle de l'angor et/ou de l'ischémie myocardique

1re ligne

Dérivés nitrés de courte durée d'action

\+

1. Bêtabloquants ou inhibiteurs calciques bradycardisants
ou
2. Dihydropyridines si fréquence cardiaque lente
ou contre-indications bêtabloquants
3. Bêtabloquants et inhibiteurs calciques bradycardisants
si angor sévère

2e ligne

Associer avec
ou substituer par

→

Ivabradine
Dérivés nitrés long durée d'action
Nicorandil
Ranolazine
Trimétazidine

3e ligne

Discuter angiographie dans l'optique d'une revascularisation par angioplastie ou pontages

FIGURE 6 **Adaptations pharmacologiques d'un patient ayant une cardiopathie ischémique stable.**

En raison d'un rapport bénéfices-risques favorable chez les patients ayant une cardiopathie ischémique stable, l'aspirine reste à ce jour le traitement antiagrégant de référence. L'aspirine induit une inhibition irréversible des plaquettes par la voie de la cyclo-oxygénase-1 qui est généralement complète pour des doses journalières supérieures à 75 mg/j. Les effets indésirables, essentiellement gastro-intestinaux, augmentent avec les doses, et toutes les études démontrent un rapport bénéfice-risque optimal entre 75-150 mg/j.[5] De nombreux travaux récents montrent que l'observance thérapeutique pour toutes les classes médicamenteuses est un problème majeur même pour l'aspirine ; en effet, l'agrégation plaquettaire est facilement évaluable, et ainsi une équipe marseillaise vient de démontrer que 14 % des patients coronariens ne prennent pas leur traitement quotidiennement.[6]

Dans les recommandations européennes, les patients ayant une cardiopathie ischémique stable doivent bénéficier d'une statine quel que soit leur niveau initial des lipoprotéines de basse densité (LDL), avec un objectif de LDL au 3e mois inférieur à 0,7 g/L ou une diminution de 50 % du niveau initial. Les travaux nombreux en histologie virtuelle, au niveau des coronaires, ont montré que les statines induisent une réduction de volume des plaques mais également de leurs compositions, expliquant la réduction des événements cardiovasculaires majeurs à court, moyen et long termes. Mais, il faut souligner qu'aucune autre classe thérapeutique hypolipémiante n'a démontré à ce jour un bénéfice.

Il a été démontré que les IEC permettent une réduction de la mortalité totale, des infarctus du myocarde et des épisodes d'insuffisance cardiaque chez certains sous-groupes de patients ayant une cardiopathie ischémique stable, incluant les patients coronariens ayant une insuffisance cardiaque, une autre atteinte vasculaire ou un diabète à haut risque. Ainsi, chez les patients ayant une cardiopathie ischémique stable, en dehors des contre-indications, les IEC (ou un ARA s'il existe une intolérance) doivent être prescrits en cas d'hypertension artérielle associée, de fraction d'éjection inférieure ou égale à 40 %, de diabète ou d'insuffisance rénale.

Les traitements qui améliorent les symptômes et/ou l'ischémie myocardique

L'étendue de l'ischémie est un facteur majeur du pronostic des patients ayant une cardiopathie ischémique stable. En effet, une étude a montré qu'il existe une relation entre l'étendue de l'ischémie après ajustement aux autres facteurs et le pronostic à 3 ans.[7] Ainsi, ce travail mené chez des patients traités médicalement montrent une mortalité cardiovasculaire de 1 % en l'absence d'ischémie et de 7 % si cette dernière est supérieure à 20 % (fig. 4). Mais l'impact de la symptomatologie est important car cette étude montre également que dans la majorité des cas c'est le symptôme qui influence la revascularisation plus que la mise en évidence d'une ischémie (fig. 5).[7]

Mais les traitements anti-ischémiques n'ont aucune action sur l'évolution des lésions organiques des artères coronaires ; ils n'agissent qu'en corrigeant le déséquilibre entre les apports et les besoins en oxygène du myocarde, soit par augmentation du flux coronarien (vasodilatation des gros troncs artériels épicardiques et/ou artériolaire), soit par réduction de la consommation myocardique d'oxygène, soit par l'association de ces deux effets. Ils appartiennent à six classes principales : les dérivés nitrés et apparentés (sydnonimines), les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques, l'ivabradine, le nicorandil, la ranolazine.

Dans tous les cas, un patient ayant une cardiopathie ischémique stable doit bénéficier, selon les recommandations de la Société européenne de cardiologie (SEC), en première ligne, d'un dérivé nitré d'action rapide associé à un bêtabloquant ou un inhibiteur calcique bradycardisant.[1] Les ajustements thérapeutiques sont modulés selon les spécificités de chaque patient (comorbidités, niveau de pression artérielle, fréquence cardiaque, contre-indications, préférences personnelles, mode de vie, effets indésirables, etc.). La figure 6 présente les adaptations pharmacologiques d'un patient ayant une cardiopathie ischémique stable, mais une réévaluation régulière reste fondamentale et recommandée par la SEC avec :

– un contrôle tous les 4 à 6 mois après l'optimisation du traitement médical pour cardiopathie ischémique stable, par le médecin traitant qui peut se référer au cardiologue en cas d'incertitude ; ces contrôles doivent inclure une anamnèse et des examens biologiques appropriés (recommandation de grade I, niveau C) ;

– un électrocardiogramme (ECG) de repos annuel avec un ECG supplémentaire en cas de modification de la symptomatologie, de l'apparition de signes en faveur d'une arythmie, de modifi-

POUR LA PRATIQUE

- ▸▸ Connaître le type de cardiopathie ischémique stable.
- ▸▸ Dépister et optimiser tous les facteurs de risque cardiovasculaire.
- ▸▸ Les règles hygiéno-diététiques doivent être appliquées par tous les patients.
- ▸▸ Les traitements pharmacologiques qui améliorent le pronostic reposent sur la réduction des plaques coronariennes mais également sur leur stabilisation. Ils comprennent trois classes thérapeutiques : l'aspirine, les statines et les bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA II).
- ▸▸ Les traitements pharmacologiques qui améliorent les symptômes et/ou l'ischémie myocardique avec en première ligne un dérivé nitré d'action rapide associé à un bêtabloquant ou un inhibiteur calcique bradycardisant.
- ▸▸ L'évaluation régulière est indispensable.

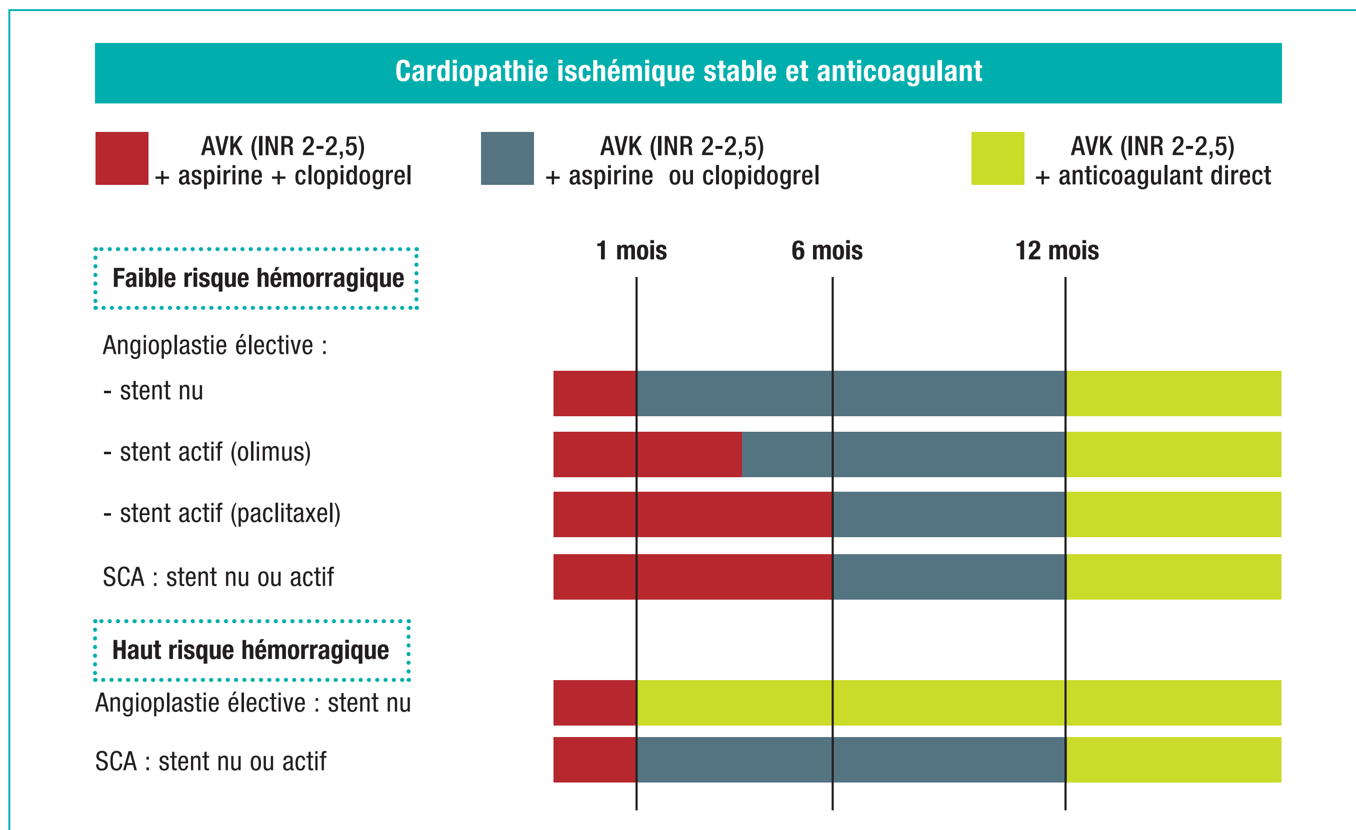


FIGURE 7 **Gestion du traitement anticoagulant chez les patients ayant une cardiopathie ischémique stable.**
AVK : antagoniste de la vitamine K ; **INR :** *international normalized ratio* ; **SCA :** syndrome coronaire aigu. D'après les réf. 11 à 13.

cations du traitement pouvant interférer avec la conduction (grade I, niveau C) ; l'ECG annuel est important, à la recherche d'infarctus silencieux mis en évidence par l'apparition d'onde Q. En effet, l'incidence est de 1 à 8 pour 1 000 patients-année et surtout associée à un mauvais pronostic ;[8]
– un ECG d'effort ou une échocardiographie de stress le cas échant est recommandé en présence de symptômes récurrents ou nouveaux (grade I, niveau C) ;
– enfin, une réévaluation du pronostic utilisant des tests de stress peut être envisagée chez les patients asymptomatiques après l'expiration de la période pour laquelle le test précédent est jugé valide ou « période de garantie », généralement entre 3 et 5 ans (grade IIb, niveau C) ;
– enfin un nouveau test effort n'est envisagé qu'après 2 ans, en dehors de toute modification du tableau clinique (grade IIb, niveau C).
Même à l'ère des anti-angineux efficaces et de la revascularisation, la prévalence et l'incidence pronostique des symptômes angineux et l'ischémie myocardique chez les patients ayant une cardiopathie ischémique stable sont peu connues.[9] L'étude CLARIFY publiée en août 2014 répond à cette question avec l'inclusion prospective entre 2009 et 2010 dans 45 pays de 32 105 patients ayant une cardiopathie ischémique stable avec un suivi de 2 ans, avec comme critère de jugement le décès d'origine cardiovasculaire ou l'infarctus non fatal. Deux informations majeures sont issues de ce travail : 1) sur l'ensemble des patients, 4 056 patients (20,0 %) restent symptomatiques et 5 242 patients (25,8 %) avaient des signes d'ischémie myocardique aux tests non invasifs ; 2) sur la période de suivi, les auteurs observent 469 décès d'origine cardiovasculaire ou infarctus non fatals, dont 58,2 % sont survenus chez des patients sans angor ou ischémie, 12,4 % chez des patients ayant une ischémie sans angor, 12,2 % chez des patients ayant un angor sans ischémie, et 17,3 % chez des patients ayant un angor et une ischémie significative. Les *hazard ratios* après ajustement pour l'âge, le sexe, la région géographique, le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète sucré et la dyslipidémie montrent une absence de significativité pour l'ischémie seule (0,90 ; intervalle de confiance [IC] à 95% : 0,68-1,20, p : 0,47) et, en revanche, une significativité pour l'angor seul ou l'angor associé à une ischémie, respectivement 1,45 (IC à 95 % : 1,08-1,95, p : 0,01) et 1,75 (IC à 95 % :1,34-2,29, p < 0,001). Ces

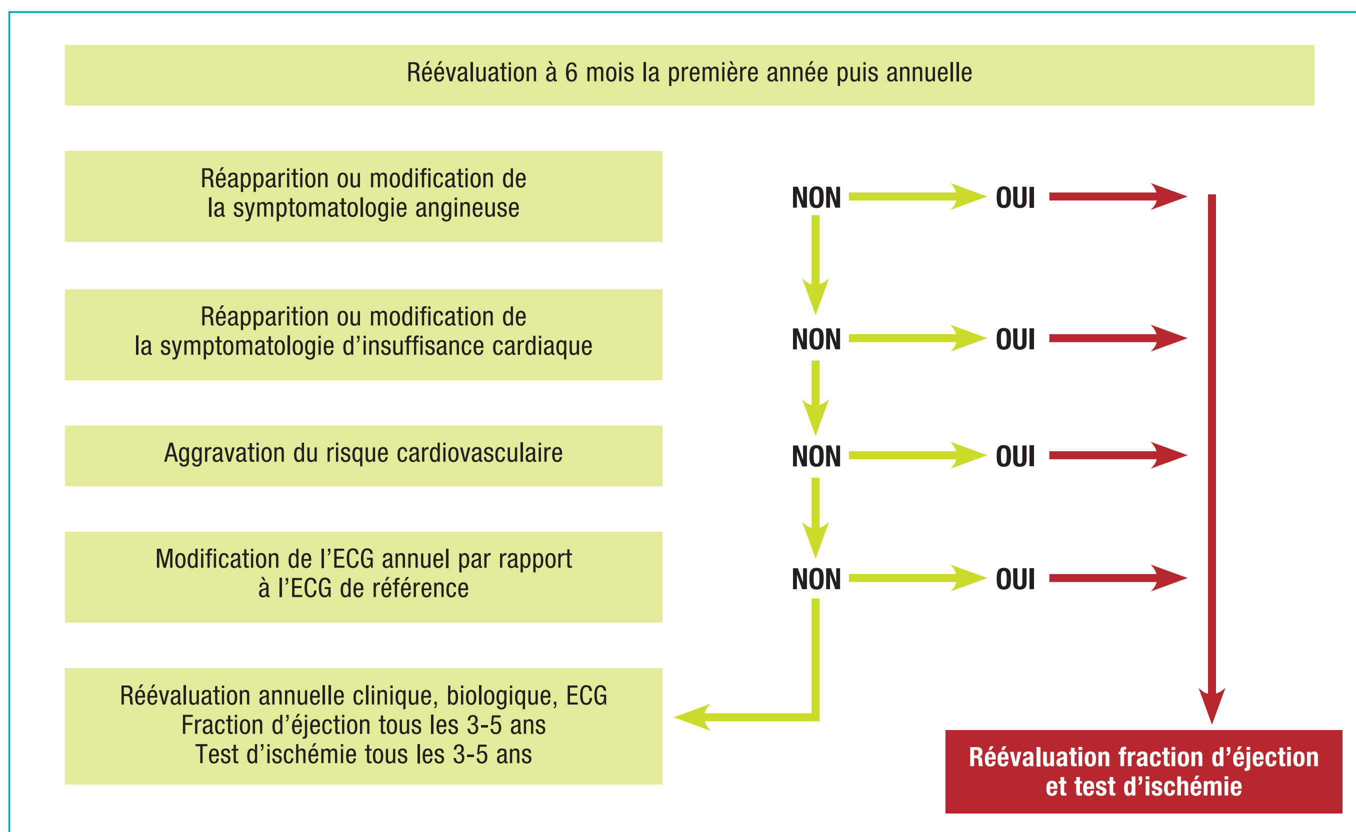


FIGURE 8 **Surveillance d'un patient ayant une cardiopathie ischémique stable.**
ECG : électrocardiogramme.

résultats montrent donc que dans la cardiopathie ischémique stable les événements cardiovasculaires sont en majorité survenus chez des patients sans angor ou ischémie, confirmant ainsi l'impact majeur de la prise en charge pronostique spécifique du patient coronarien mais également celui du mauvais pronostic de l'angor associé au non à une ischémie sur les événements cardiovasculaires majeurs à moyen terme, confirmant l'importance de l'autre axe thérapeutique, le contrôle du symptôme.

Situations particulières à connaître

Cardiopathie ischémique stable après un syndrome coronaire

Chez les patients ayant eu un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST, le traitement post-syndrome relève d'un traitement pharmacologique optimal comportant : aspirine, statine, IEC et bêtabloquant.[10] Trois particularités sont à souligner : 1) la bithérapie antiagrégante est à maintenir dans tous les cas 12 mois après le syndrome coronaire aigu, suivie par l'aspirine seule ou le clopidogrel en cas d'intolérance à l'aspirine ; 2) en cas intolérance à la bithérapie antiagrégante, un délai minimum strict de 1 mois doit être maintenu si le patient a bénéficié d'un stent nu et 3 mois en cas de stent actif ; 3) les antagonistes de l'aldostérone (éplérénone) sont recommandés chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche inférieure à 40 %, une insuffisance cardiaque ou un diabète. En revanche, les patients doivent avoir une créatinine inférieure à 221 µmol/L (2,5 mg/dL) chez les hommes et à 177 µmol/L (2 mg/dL) chez les femmes et un potassium inférieur à 5 mEq/L. Chez ces patients, une surveillance régulière de la fonction rénale et du potassium est nécessaire.

Patients avec cardiopathie ischémique stable sous anticoagulant

L'association fibrillation atriale et cardiopathie ischémique est fréquente et il s'agit d'une situation complexe sur la façon de traiter l'anticoagulation et la thérapie antiplaquettaire. De plus, cette situation est associée à une surmortalité et également à un sur-risque hémorragique. Malheureusement, il n'existe pas suffisamment de données disponibles pour guider la pratique clinique optimale dans ces situations. En outre, les nouveaux agents antiplaquettaires ont pénétré le marché des syndromes

coronaires aigus, ajoutant à l'incertitude sur la façon d'utiliser en combinaison avec les antagonistes de la vitamine K (AVK) ou les anticoagulants directs. Par souci de clarté, la SEC a choisi de définir des scénarios cliniques pratiques qui reposent sur une évaluation précise du risque à l'aide d'outils validés tels que le score GRACE, le score CHA2DS2-VASc ou le HAS-BLED.[11] Les points marquants sont un délai minimal de l'association antiplaquettaire et AVK, mais surtout l'absence d'association anticoagulant/aspirine après 12 mois, donc chez les patients ayant une cardiopathie ischémique stable. La figure 7 résume les situations les plus fréquentes.[11-13]

Quelle surveillance et quelles explorations ?

La cardiopathie ischémique stable est une pathologie fréquente avec un bon pronostic à long terme, mais le suivi des patients est indispensable. En effet, les données récentes issues des essais thérapeutiques pharmacologiques des études de revascularisation mettent en évidence par année de suivi une mortalité totale entre 1,2 et 2,4 %, une mortalité cardiovasculaire entre 0,6 et 1,4 %, et une incidence d'infarctus du myocarde non fatal entre 0,6 et 2,7 %.[14-18] Et il faut souligner que ces données sont concordantes avec les résultats des registres de la vraie vie.[9, 19, 20]

L'augmentation et l'optimisation du traitement médical sont généralement obtenues dans les 12 à 16 semaines après l'évaluation initiale. En revanche, le suivi clinique le plus approprié chez les patients ayant une cardiopathie ischémique stable est difficile à définir clairement en raison de la rareté des études robustes ; néanmoins une communication régulière entre le médecin traitant et le cardiologue est indispensable pour la prise en charge de cette pathologie chronique.

Les visites de suivi doivent prendre en compte trois éléments majeurs : 1) l'interrogatoire qui doit rechercher tout changement de symptomatologie en particulier d'angor et/ou d'insuffisance cardiaque, mais également l'évaluation de l'observance des traitements et des effets indésirables et de l'activité physique régulière ; 2) l'examen clinique qui doit se focaliser en particulier sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle, les signes d'arythmie ou d'insuffisance cardiaque, et chercher de nouvelles atteintes vasculaires ; et 3) l'évaluation du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire avec un bilan biologique annuel minimal (LDL-cholestérol, fonction rénale, glycémie et hémoglobine glyquée).[1, 21]

À l'issue de la consultation de suivi, deux situations sont possibles (fig. 8) :[1, 21]

– le patient est asymptomatique ou n'a pas de modification de sa symptomatologie ou de son risque cardiovasculaire. Les recommandations européennes et canadiennes proposent un ECG annuel qui doit être comparé à l'ECG de référence. Une réévaluation de l'ischémie par une épreuve de stress (épreuve d'effort, tomoscintigraphie, échocardiographie de stress ou échocardiographie d'effort) et de la fonction ventriculaire gauche doivent être réalisées tous les 3 à 5 ans ;

– le patient modifie son statut fonctionnel, aggrave son risque ou modifie son ECG de base ; il doit bénéficier impérativement d'une nouvelle évaluation de sa fonction ventriculaire gauche et d'un nouveau test fonctionnel pour d'évaluation de l'ischémie.

Dans ces deux situations, en fonction de l'ischémie et des évaluations anatomiques, les principes de revascularisation sont similaires à ceux de la phase initiale.

Enfin, dans le cadre du suivi, il a été démontré que la réadaptation cardiaque permet une réduction de la mortalité et des hospitalisations totales et cardiovasculaires chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde récent et/ou une revascularisation.[22] En revanche, l'impact de la réadaptation chez les patients ayant une cardiopathie ischémique stable est moins bien documenté sur le pronostic, mais a clairement démontré un impact sur le contrôle de tous les facteurs de risque.

Conclusion

La cardiopathie ischémique stable est une pathologie de plus en plus fréquente avec maintenant des suivis à très long terme. Les stratégies thérapeutiques pharmacologiques, non pharmacologiques et de revascularisation sont de mieux en mieux établies, mais imposent une réévaluation régulière et une bonne observance de la part du patient pour cette pathologie chronique. •

M. Jandot, N. Maillot , A.-L. Nevers déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.
Y. Cottin déclare intervenir ponctuellement pour Astra Zeneca, Servier, Pfizer, Lilly, Novartis et Bayer ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacement pour congrès par Pfizer, Astra Zeneca, Servier, Bayer, Novartis et Boehringer.

RÉSUMÉ Ordonnance du patient coronarien

La prise en charge du patient coronarien stable a évolué ces dernières années et repose maintenant sur les dernières recommandations de la Société européenne de cardiologie. La rédaction de l'ordonnance prend en compte deux axes stratégiques : d'une part les traitements pharmacologiques qui améliorent le pronostic, d'autre part ceux qui améliorent les symptômes et/ou l'ischémie. L'amélioration du pronostic repose sur la réduction des plaques coronariennes mais également sur leurs stabilisations avec trois classes thérapeutiques : l'aspirine, les statines et un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA II). Parallèlement, un dérivé nitré d'action rapide associé à un bêtabloquant ou les inhibiteurs calciques bradycardisants permettent le contrôle de l'angor. De plus, les adaptations pharmacologiques et la réévaluation régulière restent fondamentales dans la prise en charge.

SUMMARY Prescriptions in patients with coronary artery disease

The management of stable coronary artery disease has evolved in recent years and is now based on the latest recommendations of the European Society of Cardiology. Drug prescription takes into account two strategic approaches: on the one hand, pharmacological treatments that improve the prognosis and on the other hand treatments to improve symptoms and/or ischemia. Improving the prognosis involves reducing as well as stabilizing coronary plaque thanks to 3 therapeutic classes: aspirin, statins and renin-angiotensin system blockers (ACE inhibitors or ARBs). In parallel, a fast-acting nitrovasodilator associated with a beta-blocker or a heart-slowing calcium-channel blocker makes it possible to reduce the angina. In addition, pharmacological modifications and regular reassessments are fundamental aspects of CAD management.

RÉFÉRENCES

1. **Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.** 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.
2. **National Institute for Health and Care Excellence.** Stable angina overview. http://pathways.nice.org.uk/pathways/stable-angina
3. **Fihn Sd, Blankenship JC, Alexander KP, et al.** Focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2014;64:1929-49.
4. **Nauta ST1, Deckers JW, van Domburg RT, Akkerhuis KM.** Sex-related trends in mortality in hospitalized men and women after myocardial infarction between 1985 and 2008: equal benefit for women and men. Circulation 2012;126:2184-9.
5. **Antithrombotic Trialists' Collaboration.** Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
6. **Cuisset T, Quilici J, Fugon L, et al.** Non-adherence to aspirin in patients undergoing coronary stenting: negative impact of comorbid conditions and implications for clinical management. Arch Cardiovasc Dis 2011;104:306-12.
7. **Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS.** Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 2003;107:2900-6.
8. **Valensi P, Lorgis L, Cottin Y.** Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. Arch Cardiovasc Dis 2011;104:178-88.
9. **Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, et al.** for the Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. JAMA Intern Med 2014;174:1651-9.
10. **Steg PG, James SK, Atar D, et al.** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569-619.
11. **Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al.**, EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J 2013;34:2094-106.
12. **De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al.** European Society of Cardiology Working Group On Thrombosis Task Force On Anticoagulants in Heart Disease. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. Thromb Haemost 2013;109:569-79.
13. **Verheugt FW.** Antithrombotic therapy during and after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation. Circulation 2013;128:2058-61.
14. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.** Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Eng J Med 2007;356:1503-16.
15. **Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, et al.** The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). J Am Coll Cardiol 2011;58:810-9.
16. **Frye RL, August P, BrooksMM,et al.** A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Eng J Med 2009;360:2503-15.
17. **Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al.** Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol 2003;42:1161-70.
18. **Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, et al.** Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. Lancet 2004;364:849-57.
19. **Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, et al.** Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ 2006;332:262-7.
20. **Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al.** One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2007;297:1197-206.
21. **Mancini GB, Gosselin G, Chow B, et al.** Canadian cardiovascular society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. Can J Cardiol 2014;30:837-49.
22. **Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, Squires RW, Thomas RJ.** Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. Circulation 2011;123:2344-52.

vidéo
audio
images
liens

Angioplastie ou chirurgie chez le patient coronarien stable ?

Victor Legrand

Un traitement invasif de revascularisation par angioplastie coronarienne percutanée ou par pontage aorto-coronarien chirurgical chez un patient ayant un angor stable est indiqué dans deux situations : en cas de persistance de manifestations d'angor ou d'ischémie myocardique malgré un traitement médicamenteux approprié, et pour améliorer le pronostic du patient.

Ce qui est nouveau

La revascularisation doit s'envisager pour améliorer le pronostic chez les patients à haut risque anatomique et en cas d'ischémie étendue.

La revascularisation par angioplastie avec usage de stents DES de seconde génération améliore non seulement les symptômes (angor) mais également la survie.

L'angioplastie est équivalente à la chirurgie pour le traitement des sténoses du tronc commun gauche non associées à des sténoses complexes.

Le choix entre angioplastie et chirurgie doit faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire pour les patients pluritronculaires.

La première approche thérapeutique de l'angor stable consiste à corriger les facteurs de risque cardiovasculaire par des mesures hygiéno-diététiques et médicamenteuses. Ces mesures sont complétées par le traitement médicamenteux de l'angor qui comprend différentes classes thérapeutiques que l'on doit associer, bêtabloquants, antagonistes calciques et les dérivés nitrés à action prolongée. La revascularisation par angioplastie coronarienne percutanée ou par pontage aorto-coronarien doit donc être considérée comme un complément du traitement médical et des mesures hygiéno-diététiques, et non comme un traitement substitutif.

Indications de la revascularisation

Les objectifs thérapeutiques recherchés sont la réduction des manifestations d'angor, la réduction de la morbidité et l'amélioration de la survie (tableau 1). L'évaluation de la thérapeutique repose sur le contrôle des symptômes (évalué par le nombre et la sévérité des crises d'angor, le besoin en dérivés nitrés sublinguaux, la douleur lors d'un test d'effort), la qualité de vie, certains critères d'évaluation intermédiaires (ischémie sur l'électrocardiogramme [ECG] de repos ou d'effort) et la survenue d'accidents coronariens (angor instable, infarctus), myocardique (insuffisance cardiaque) ou rythmique (arythmie ventriculaire maligne).

La persistance d'angor altère la qualité de vie, s'accompagne d'une réduction des performances fonctionnelles et de consultations médicales plus fréquentes. Les études qui ont évalué l'intérêt d'une revascularisation chez les patients angoreux stables sous traitement médical ont clairement démontré une réduction des manifestations d'angor, une diminution de l'usage des médicaments anti-angoreux ou une amélioration de l'endurance d'effort et de la qualité de vie après revascularisation percutanée ou chirurgicale, justifiant le recours au traitement invasif en cas d'échec ou de bénéfice insuffisant du traitement médical.

CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
vlegrand@chu.ulg.ac.be

La première indication d'une approche thérapeutique invasive est donc l'inefficacité du traitement médical pour contrôler les symptômes. La valeur du traitement médical peut être évaluée objectivement par la réalisation d'un examen d'effort couplé ou non à une imagerie (échographie ou scintigraphie myocardique). D'autres études ont montré le bénéfice additionnel d'un traitement invasif lorsque l'étendue de l'ischémie est importante, selon la localisation et la sévérité des sténoses coronariennes, ainsi qu'en présence d'une altération de la fonction ventriculaire gauche.

La seconde indication de revascularisation concerne la prévention des complications cardiaques. En conséquence, il est actuellement nécessaire d'effectuer une évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients angoreux stables. Cette évaluation repose d'une part sur la réalisation de tests fonctionnels (échographie de stress, scintigraphie d'effort, imagerie par résonance magnétique [IRM] de stress), d'autre part sur l'évaluation de l'anatomie coronarienne par coronarographie ou tomodensitométrie cardiaque.

Le bénéfice d'une revascularisation complémentaire au traitement médical est démontré chez les patients angoreux stables ayant une ischémie myocardique étendue, concernant plus de 10 % du myocarde. Ces patients ont un risque annuel de décès cardiovasculaire réduit de 2 % et un risque de décès toutes causes confondues réduit de 3 % par rapport à ceux maintenus au traitement médicamenteux. Inversement, la revascularisation peut s'accompagner d'une légère élévation du risque de décès chez les patients dont l'évaluation fonctionnelle montre une ischémie inférieure à 10 % du myocarde.[2]

Chez les patients angoreux dont l'évaluation fonctionnelle n'est pas réalisable ou n'est pas conclusive, et chez ceux dont le risque cardiovasculaire est très élevé (diabétiques par exemple), il faut apprécier le risque de mortalité individuelle sur base anatomique par réalisation d'une coronarographie. La réalisation d'une imagerie des coronaires par tomodensitométrie ne doit être envisagée que chez les patients plus jeunes ayant peu de facteurs de risque.[1]

Un large registre prospectif a montré une mortalité annuelle supérieure à 3 % sous traitement médical en cas de sténose subocclusive de l'artère interventriculaire antérieure proximale (risque de 3,4 %), de sténose sur deux artères dont une sténose sévère de l'artère interventriculaire antérieure (risque de 4,2 %), d'atteinte sténosante sur les trois artères coronaires (risque de 4,2 %), d'atteinte des trois vaisseaux dont une lésion est subocclusive (risque de 5,4 %), d'atteinte des trois artères dont une sténose sévère ou une subocclusion de l'artère interventriculaire antérieure proximale (risques de 6,6 % ou 8,2 %, respectivement).[3] Lorsque ces situations anatomiques sont observées, ainsi qu'en cas de sténose sévère du tronc commun coronaire gauche, un traitement invasif doit être proposé. En l'absence de sténose sévère du tronc commun gauche ou de l'artère interventriculaire antérieure, le risque est inférieur à 3 % sauf chez les patients ayant une altération de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] < 40 %).[4]

TABLEAU 1 — **Indications de revascularisation chez les patients angoreux stables**

Pour traiter l'angor
Sténose coronarienne > 50 % (et FFR < 0,80) en cas d'angor invalidant ou ne répondant pas au traitement médicamenteux
Pour améliorer le pronostic
Sténose du tronc commun coronarien gauche > 50 %
Sténose proximale de l'artère IVA > 50 %
Deux ou trois vaisseaux rétrécis > 50 % ET altération de la fonction VG (FEVG < 40 %)
Large zone d'ischémie (> 10 % du myocarde)
Une seule artère perméable, avec sténose > 50 %

FEVG : fonction d'éjection du ventricule gauche ; **FFR :** *fractional flow reserve* ; **IVA :** interventiculaire antérieure ; **VG :** ventriculaire gauche.
Modifié selon la réf. 6.

La coronarographie diagnostique peut être complétée d'une évaluation fonctionnelle par mesure de la réserve fonctionnelle du vaisseau épicardique (FFR). Si le vaisseau rétréci montre que cette réserve est inférieure à 0,80, le rétrécissement est considéré comme sévère. Inversement, une réserve supérieure à 0,80 correspond à une sténose modérée qui peut être contrôlée par le traitement médical, le risque lié à la revascularisation excède dans ce cas le pronostic naturel sous traitement médicamenteux.[5]

Comment revasculariser ?

Au cours des 30 dernières années, de nombreuses études cliniques ont comparé l'angioplastie et la chirurgie au traitement médical d'une part, et entre elles, d'autre part. L'analyse de ces études montre que les résultats observés après revascularisation chirurgicale ou percutanée sont liés aux techniques et outils utilisés. Idéalement, la revascularisation chirurgicale doit comporter un maximum de conduits artériels et l'angioplastie doit employer des stents enrobés de dernière génération. Dans les deux techniques de revascularisation, celle-ci doit être aussi complète que possible.

Le choix de l'une ou de l'autre technique est également lié à l'expérience des opérateurs et doit se décider de manière

TABLEAU 2 **Recommandations du type de revascularisation (angioplastie ou pontage) chez le patient coronarien stable, non diabétique**

Recommandations selon la topographie et l'étendue des sténoses coronariennes	Pontage aorto-coronarien		Angioplastie coronarienne percutanée	
	Indication	Évidence	Indication	Indication
1 ou 2 vaisseaux malades sans sténose proximale de l'IVA	+/-	C	+++	C
Sténose proximale de l'IVA	+++	A	+++	A
2 vaisseaux malades avec sténose proximale de l'artère IVA	+++	B	+++	C
Sténose du tronc commun gauche et score SYNTAX < 22	+++	B	+++	B
Sténose du tronc commun gauche et score SYNTAX 23 à 32	+++	B	+	B
Sténose du tronc commun gauche et score SYNTAX > 32	+++	B	non	B
3 vaisseaux malades et score SYNTAX < 22	+++	A	+++	B
3 vaisseaux malades et score SYNTAX 23 à 32	+++	A	non	B
3 vaisseaux malades et score SYNTAX > 32	+++	A	non	B

A : évidence basée sur plusieurs études. **B :** évidence basée sur une étude. **C :** avis d'experts. **IVA :** artère interventiculaire antérieure.
Modifié selon la réf. 6.

collégiale à l'occasion d'un colloque médico-chirurgical auquel peut être associé un gériatre, un interniste ou un anesthésiste selon les cas. En particulier, les situations où les deux techniques peuvent être envisagées doivent faire l'objet d'une discussion. Cette approche collégiale appelée *heart team* dans la décision du choix de la méthode de revascularisation est une recommandation prioritaire des autorités scientifiques et est considérée comme un indicateur de qualité d'un service hospitalier. Les études récentes qui ont comparé angioplastie et chirurgie ont permis de dégager des orientations préférentielles pour l'une ou l'autre méthode sur la base des techniques actuelles, mais ces études concernaient souvent des patients ou des situations sélectionnées suivis durant une période limitée (5 ans). Les recommandations qui en découlent doivent dès lors tenir compte des situations individuelles de chaque patient.

Angioplastie

L'efficacité de l'angioplastie pour traiter l'angor stable par rapport au traitement médical a fait l'objet de nombreuses études comparées. Ces études ont montré un avantage clinique de l'angioplastie pour réduire les manifestations angoreuses, mais ne révélaient pas de bénéfice significatif en termes de morbi-mortalité. L'évolution constante des techniques d'angioplastie et des stents utilisés a modifié cette observation au cours des dernières années. Une étude rétrospective (méta-analyse) des résultats obtenus avec les angioplasties effectuées avec les stents médicamenteux (*drug-eluting stent* [DES]) de dernière génération (DES[2]) comparés à ceux obtenus avec les stents nus ou les stents médicamenteux de première génération montre une amélioration de la survie des patients angoreux traités par DES[2], semblable à celle observée après pontage aorto-coronarien. Cette méta-analyse montre cependant que la chirurgie conserve un risque de ré-intervention inférieur à celui observé après angioplastie avec stents DES[2].[7]

Chirurgie

La supériorité du pontage aorto-coronarien sur le traitement médical est établie dans les différentes indications décrites au tableau 1. Le bénéfice est non seulement symptomatique, mais aussi clinique. Une réduction significative de la mortalité et du risque d'infarctus est démontrée chez les patients ayant une sténose du tronc commun gauche et chez ceux ayant des sténoses sur deux ou trois artères coronaires rétrécies dont l'artère interventriculaire antérieure proximale. Le bénéfice de la chirurgie est d'autant plus important que le patient a une altération de la fonction ventriculaire gauche ou des signes d'ischémie étendue.

Chirurgie ou angioplastie ?

L'efficacité des deux méthodes de revascularisation pour améliorer les symptômes des patients angoreux stables par rapport au traitement médical dans les indications de revascularisation est bien établie. L'évaluation du bénéfice attendu sur la survie, la morbidité et la qualité de vie et celle des risques liés à l'intervention déterminent le choix d'une approche par rapport à l'autre. Comme mentionné plus haut, l'évaluation du rapport bénéfice/risque doit se discuter en colloque médico-chirurgical. D'autres paramètres tels que la préférence et la situation socio-

TABLEAU 3

Recommandations du type de revascularisation (angioplastie ou pontage) chez le patient coronarien stable, diabétique

Recommandations selon la topographie et l'étendue des sténoses coronariennes	Pontage aorto-coronarien		Angioplastie coronarienne percutanée	
	Indication	Évidence	Indication	Indication
1 ou 2 vaisseaux malades sans sténose proximale de l'IVA	+	C	+++	C
Sténose proximale de l'IVA	+++	A	+	A
2 vaisseaux malades avec sténose proximale de l'artère IVA	+++	B	+/-	C
Sténose du tronc commun gauche et score SYNTAX < 22	+++	B	+/-	B
Sténose du tronc commun gauche et score SYNTAX 23 à 32	+++	B	non	B
Sténose du tronc commun gauche et score SYNTAX > 32	+++	B	non	B
3 vaisseaux malades et score SYNTAX < 22	+++	A	+/-	B
3 vaisseaux malades et score SYNTAX 23 à 32	+++	A	non	B
3 vaisseaux malades et score SYNTAX > 32	+++	A	non	B

A : évidence basée sur plusieurs études. **B :** évidence basée sur une étude. **C :** avis d'experts. **IVA :** artère interventiculaire antérieure.
Modifié selon la réf. 6.

économique du patient, l'expérience des médecins, l'âge, les diverses comorbidités (artériopathie sévère, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, diabète, risque hémorragique…) ou des situations anatomiques (aorte de porcelaine, valvulopathie associée…) entrent en ligne de compte dans la discussion du choix thérapeutique le plus approprié.

L'angioplastie coronarienne percutanée s'impose en cas de revascularisation d'une seule artère coronaire, à l'exclusion du tronc commun gauche. Inversement, plus la situation anatomique est complexe (tronc commun gauche, deux ou trois coronaires atteintes), plus le choix s'oriente vers l'approche chirurgicale, surtout si le patient est diabétique. Cependant, des situations complexes pour lesquelles la chirurgie a un risque élevé de morbi-mortalité ou ne permettra pas une revascularisation complète peuvent être traitées par angioplastie percutanée. L'analyse du cas par le collège médico-chirurgical *(heart team)* devient alors primordiale pour conseiller le meilleur choix thérapeutique.

Différents scores de risque ont été développés pour prédire le risque immédiat ou précoce de l'intervention (angioplastie percutanée ou pontage). Le risque chirurgical immédiat (1 mois) peut être apprécié par le score STS ou EuroScore II. Ces scores reposent essentiellement sur des paramètres cliniques. Le risque d'angioplastie à 1 et 5 ans peut être estimé par le score SYNTAX qui utilise les caractéristiques anatomiques des lésions des coronaires ou SYNTAX II qui y intègre des facteurs cliniques. Le calcul de ces scores est recommandé pour obtenir une orientation initiale préférentielle, particulièrement chez les patients nécessitant une revascularisation de deux ou trois vaisseaux.

Sur la base des dernières études ayant comparé pontage et angioplastie percutanée dans diverses situations anatomiques, les organisations scientifiques européennes et américaines ont édité des recommandations présentées sur les tableaux 2 et 3. La publication récente du suivi clinique à moyen terme (5 ans) des patients inclus dans l'étude SYNTAX confirme l'avantage de la chirurgie sur l'angioplastie chez les patients dont l'anatomie est la plus complexe (SYNTAX score > 23). Les patients opérés ont une meilleure survie et moins de récidive d'infarctus. En outre, la probabilité d'une réintervention (second pontage ou angioplastie coronaire percutanée) est voisine de 15 % dans le groupe chirurgical et varie de 23 à 28 % dans le groupe traité initialement par angioplastie.[9] Cette observation conforte donc la chirurgie comme technique de revascularisation la plus efficace à moyen terme chez la majorité des patients stables ayant des atteintes pluritronculaires. On doit cependant souligner que les patients de l'étude SYNTAX traités par angioplastie coronarienne percutanée, le furent à l'aide d'un stent DES de première génération actuellement abandonné car associé à un risque tardif de thrombose et donc de récidive d'infarctus ou de décès subit plus élevé que celui observé avec les DES[2]. Par ailleurs, les recommandations décrites aux tableaux 2 et 3 concernent les patients chez qui angioplastie percutanée ou pontage peuvent offrir une revascularisation équivalente en termes d'efficacité avec un risque faible de complications immédiates. Le choix de l'une ou l'autre approche relève donc de l'intégration de nombreux paramètres individuels, anatomiques, cliniques et médicaux qui doivent être expliqués au patient, à son entourage et au médecin de famille à qui doit revenir la décision finale.

Conclusion

La revascularisation par pontage aorto-coronarien ou angioplastie coronarienne percutanée doit s'envisager chez les patients coronariens qui demeurent symptomatiques malgré un traitement médical et chez ceux dont les lésions sténosantes menacent un territoire important du myocarde. Le choix s'oriente vers l'angioplastie pour les situations anatomiques simples et vers le pontage pour les situations les plus complexes. Il n'y a pas d'algorithme décisionnel simple et chaque situation doit être évaluée individuellement lors d'une discussion médico-chirurgicale pour les patients nécessitant une revascularisation de plusieurs vaisseaux en tenant compte, entre autres, des risques et bénéfices de chaque technique, des diverses comorbidités et de l'expérience des opérateurs. •

V. Legrand déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

POUR LA PRATIQUE

▸▸ Un patient ayant un angor stable doit faire l'objet d'une évaluation cardiologique pour évaluer la réponse au traitement médicamenteux, d'une part, et son risque cardiovasculaire, d'autre part.

▸▸ La coronarographie demeure l'examen de référence pour décider le mode de revascularisation le plus approprié et doit être envisagée chez tout patient coronarien stable à risque cardiovasculaire élevé.

▸▸ L'angioplastie avec stents DES est le traitement de choix pour les maladies coronariennes monotronculaires, tandis que la chirurgie demeure la méthode de revascularisation la plus efficace pour les patients ayant une atteinte pluritronculaire, en particulier s'ils sont diabétiques.

▸▸ La décision de revascularisation doit être prise de façon collégiale en colloque multidisciplinaire médico-chirurgical.

RÉSUMÉ **Angioplastie ou chirurgie chez le patient coronarien stable ?**

L'angioplastie coronarienne percutanée ou le pontage aorto-coronarien doivent être envisagés chez les patients souffrant d'angor stable préalablement traité par médicaments devant la persistance d'un angor invalidant ou pour améliorer le pronostic des patients qui ont une large zone ischémique d'effort. L'angioplastie percutanée est la méthode préférée en cas de maladie coronarienne monotronculaire, tandis que le pontage est recommandé chez le patient ayant une atteinte pluritronculaire, particulièrement s'il souffre de diabète. Il n'existe pas d'algorithme décisionnel univoque pour les patients ayant une atteinte pluritronculaire, chaque situation complexe doit être discutée de façon collégiale lors d'une réunion médico-chirurgicale (heart team), en considérant les risques et les avantages de l'angioplastie ou du pontage, les comorbidités du patient et l'expérience locale.

SUMMARY **Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting for patients with stable angina pectoris**

Percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG) must be considered among stable angina pectoris patients who remained symptomatic despite optimal medical treatment and to improve prognosis of patients with large myocardial ischemia when occurring at low workload. PCI is preferred for single coronary artery stenosis, while CABG is recommended for severe multivessel disease patients, particularly when diabetes is present. There is no simple decisional algorithm, and, for patients with multivessel disease, each situation must be debated within a multidisciplinary decision-making team (Heart Team), taking into consideration risks and benefits of PCI vs CABG, patients' comorbidities and local experience.

RÉFÉRENCES

1. **Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al.** ESC/EACTS Guidelines 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.
2. **Hachamovitch R, HayesSW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS.** Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation 2003;107:2900-7.
3. **Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al.** Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. Circulation 1994;89:2015-25.
4. **Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al.** Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med 2011;364:1607-16.
5. **Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al.** Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. J Am Coll Cardiol 2007;49:2105-11.
6. **Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al.** 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541-619.
7. **Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al.** Revascularisation vs. Medical treatment in patients with stable coronary artery disease: a network meta-analysis. BMJ 2014 Jun 23;348:g3859.

vidéo
audio
images
liens

Vivre après un syndrome coronaire aigu

Hervé Douard,
Jérôme Corré

Après un syndrome coronaire aigu, les questions sur les changements de mode de vie à adopter, les interdits temporaires ou définitifs sont nombreux ; les structures de réadaptation qui associent désormais réentraînement physique et éducation thérapeutique, constituent le lieu privilégié pour aborder toutes ces interrogations.

Le retentissement physique, psychologique et social d'un syndrome coronaire aigu est extrêmement variable et rarement corrélé à sa gravité.[1] Les progrès thérapeutiques (prise en charge initiale raccourcie, développement des centres d'angioplastie primaire, traitements médicaux, temps d'hospitalisation diminué…) ont parfois des effets pervers conduisant à une banalisation de l'événement pour certains patients, avec peu de changements bénéfiques dans leur mode de vie, et un risque de récidive accru. À l'inverse, pour d'autres, on a pu évoquer un véritable « syndrome post-traumatique » après un syndrome coronaire aigu.

Pour de nombreux patients et leur entourage, devenu parfois surprotecteur, les structures de réadaptation sont le lieu idéal pour répondre aux nombreuses questions qu'ils se posent sur leur mode de vie après l'accident aigu. Ces interrogations peuvent être plus ou moins exprimées dans des entretiens individuels (médecins, psychologues) ou en ateliers de groupe (pudeur, dépression larvée, etc.).

Malheureusement,[2] seuls 25 % des patients ayant eu un infarctus du myocarde bénéficient actuellement d'une telle prise en charge en France (sujets jugés trop âgés, handicaps moteurs associés, structures insuffisantes et aussi, malheureusement encore, défaut d'orientation par les professionnels).

Le rôle complémentaire d'informations données par le médecin traitant ou le médecin du travail n'est pas toujours aisé, car les comptes-rendus hospitaliers sont souvent trop techniques et peu pratiques concernant le mode de vie. En phase aiguë, on se contente souvent de conseils laconiques du type « *arrêtez de fumer, surveillez votre alimentation, pratiquez une activité physique* » sans conseils suffisamment pratiques, sans suivi régulier avec une aide (sevrage tabagique, conseils diététiques, etc.) pour un mode de vie adapté.

Ce qui est nouveau

La diminution du temps d'hospitalisation pour un syndrome coronaire aigu.

La faible prise en charge secondaire en réadaptation.

Les programmes d'éducation thérapeutique.

Hôpital cardiologique, 33604 Pessac, France.
herve.douard@chu-bordeaux.fr

Reprise de l'activité professionnelle

Les délais de reprise ne sont pas corrélés à la gravité de la pathologie, le caractère libéral indépendant de la profession étant le facteur essentiel de la précocité de cette reprise. Les mentalités ont par ailleurs évolué défavorablement, tendant à retarder la reprise du travail quand des aides financières (corps d'État, mutuelles..) sont possibles.[3]

La réinsertion précoce (1 à 2 mois suivant l'importance de la zone nécrosée) est pourtant bénéfique pour l'équilibre psychologique et favorise la correction des facteurs de risque.

Un arrêt maladie d'au moins 1 mois (parfois un peu moins pour les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST avec pic de troponine peu élevé) est cependant souhaitable pour la plupart des patients, même pour les cas les plus simples ; la prise en charge en réadaptation ne doit pas retarder cette reprise (favoriser les hospitalisations de jour, les prises en charge en ambulatoire, les reprises professionnelles à mi-temps, etc.).

Certains handicaps cardiologiques séquellaires ou professions à risque (conducteur de poids lourd, pilote, pompier, etc.) ou très manuelles (maçon, éboueur, charpentier, etc.) peuvent nécessiter une inaptitude temporaire, un reclassement quand cela est possible (qualifications, taille d'entreprise suffisante…) ou parfois malheureusement une invalidité. L'inaptitude est décidée par le médecin du travail, l'invalidité par un médecin conseil de la Sécurité sociale. L'invalidité, outre les problèmes financiers qui en découlent (faisant le lit pour les plus jeunes de la dépression, de l'échappement aux contrôles des facteurs de risque et des rechutes), doit être justifiée médicalement. Les décisions du médecin du travail doivent être éclairées par l'avis concret et pratique du compte-rendu hospitalier immédiat et d'une évaluation fonctionnelle des séquelles résiduelles à distance, notamment en fin de réadaptation.

Reprise de la sexualité

Rarement évoquée au cours de l'hospitalisation, source d'anxiété pour les patients – et souvent pour leur conjoint – elle peut être généralement très précoce dès la première ou deuxième semaine en l'absence d'angor résiduel ou d'insuffisance cardiaque. L'acte sexuel entraîne une élévation chronotrope modérée de l'ordre de 110 batt/min, voisin de 90 watts et souvent comparé à une montée d'escalier de deux étages.[4]

Les problèmes de baisse de libido ou de dysfonction érectile sont fréquents après un syndrome coronaire aigu (52 % chez les hommes entre 40 et 70 ans, 70 % après 70 ans). La responsabilité des traitements (notamment des bêtabloquants) est discutée, les blocages psychologiques étant en fait plus souvent mis en avant.

Il peut exister une crainte de récidive d'infarctus (et de mort subite) générant stress, anxiété et impactant la vie maritale. La surprotection du conjoint, une dysfonction érectile débutante antérieure, une information initiale insuffisante (notamment pour les sujets âgés et les femmes) sont des facteurs favorisant cette dysfonction érectile secondaire et des troubles de la libido.

L'aide des inhibiteurs des phosphodiestérases est possible mais contre-indiquée en association avec les dérivés nitrés et apparentés.

Traitement médicamenteux

Après un syndrome coronaire aigu, les traitements recommandés sont regroupés sous l'acronyme BASIC (bêtabloquant, antiagrégant plaquettaire, statine, inhibiteur de l'enzyme de conversion, contrôle des facteurs de risque) ; les patients s'inquiètent souvent de leur lourdeur (implémentés pour un tiers des patients qui sont également diabétiques) et surtout de leur durée. Les bêtabloquants[5] au long cours sont de plus en plus remis en question, malgré leurs effets anti-ischémiques, antihypertensifs et surtout antiarythmiques. Ils sont souvent source d'asthénie, de fatigue voire d'impuissance. La qualité de vie et l'observance thérapeutique dépendent largement de la posologie qui doit donc être adaptée individuellement (les dernières recommandations proposent cependant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 batt/min). Les épreuves d'effort d'évaluation avec traitement permettent de rechercher une insuffisance chronotrope d'effort iatrogène trop marquée.

En cas d'angioplastie, deux antiagrégants – dont l'aspirine – sont prescrits pendant en général au moins 1 an ; si l'aspirine reste conseillée à vie, sauf contre-indication, l'arrêt du second antiagrégant fait l'objet actuellement de plusieurs études, visant à raccourcir sa prise pendant 6 ± 3 mois selon le type de stent (actif ou non). Si ces derniers protègent de la thrombose du stent, la qualité de vie (hématomes fréquents) est souvent affectée.[6]

Si un traitement anticoagulant est nécessaire (fibrillation auriculaire, phlébite, valve mécanique, etc.), les risques hémorragiques sont considérablement élevés et les stratégies d'association doivent être raccourcies dans le temps, surtout pour les patients à risque (score HAS-BLED élevé).

Les doses initiales de statine sont généralement élevées (effet pléiotrope anti-inflammatoire) mais responsables d'effets indésirables musculo-tendineux fréquents qui peuvent conduire à une baisse des posologies à distance ; le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité doit répondre aux objectifs des recommandations (< 0,7 g/L ou d'une diminution de moitié des chiffres initiaux).

La pérennité des traitements par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II en cas de fraction d'éjection peu altérée (> 50 %) est également à discuter en l'absence d'hypertension artérielle ou de diabète avec complications néphrologiques.

Enfin, le contrôle des facteurs de risque – pas toujours médicamenteux comme pour le sevrage tabagique et la sédentarité – est fondamental pour la baisse des récidives des événements aigus coronariens.

Maladie coronarienne : une association forte avec la dépression et le stress professionnel

Cédric Lemogne

L'hypothèse d'un lien entre certains facteurs psychologiques et le risque ou le pronostic de la maladie coronarienne est ancienne et répandu dans le grand public. Ces facteurs peuvent être qualifiés de « traits », réputés stables et relevant de la personnalité (hostilité par exemple), alors que d'autres sont considérés comme des « états » potentiellement transitoires (dépression par exemple). Parmi les facteurs passés au crible de la médecine fondée sur les preuves, certains comme le profil de « type A » (associant sentiment d'urgence du temps, sens de la compétition et polarisation sur le travail) ou de « type D » (associant émotions négatives et inhibition sociale) ont vu leur valeur prédictive vis-à-vis, respectivement, du risque et du pronostic coronarien péricliter au fil d'études de réplication négatives. À l'inverse, d'autres facteurs comme la dépression, l'anxiété ou le stress professionnel ont acquis le statut de marqueurs indépendants en ce qui concerne aussi bien le risque que le pronostic de la maladie coronarienne. Le niveau de preuve le plus élevé concerne sans doute le stress professionnel[1] et la dépression, cette dernière étant également un marqueur indépendant de mauvais pronostic après un premier événement coronarien.[2] D'autres facteurs enfin, tels que l'hostilité cognitive (présence récurrente de pensées hostiles comme le ressentiment et la suspicion) ou l'alexithymie (difficultés à identifier et à verbaliser ses propres émotions) possèdent un niveau de preuve intermédiaire lié à un faible nombre d'études ou à des résultats inconstants.

Même en dehors d'un épisode dépressif majeur, une symptomatologie dépressive mesurée par autoquestionnaire est le facteur psychologique le plus prédictif d'événements coronariens dans de larges cohortes prospectives. Lorsque sont pris en compte les facteurs confondants ou médiateurs potentiels (consommation de tabac, surpoids, sédentarité, etc.) qui pourraient expliquer cette association, le risque d'avoir un premier événement coronarien reste augmenté d'environ 90 % en cas de symptomatologie dépressive.[3] La dépression est également associée à un pronostic moins favorable en cas d'insuffisance coronarienne constituée, avec un risque de récidive augmenté d'environ 60 % .[3] L'*American Heart Association* a récemment identifié la dépression comme un marqueur indépendant de mauvais pronostic.[2] Ce mauvais pronostic semble associé à la présence d'un état dépressif au moment de l'événement index, qu'il s'agisse d'un premier épisode ou d'un trouble dépressif récurrent, mais pas à la présence isolée d'antécédents dépressifs.[4]

Ce constat a conduit à la mise en place de plusieurs essais contrôlés randomisés visant à démontrer l'intérêt d'une intervention pharmacologique, psychologique ou mixte sur les symptômes dépressifs dans la prévention des récidives et de la mortalité chez les patients coronariens (essais SADHARD, ENRICHD, CREATE et MIND-IT). Globalement, les résultats obtenus jusqu'à présent ont été plutôt décevants. Parmi ces quatre essais, trois ont montré l'intérêt d'un traitement par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (sertraline) ou de la thérapie cognitive et comportementale sur la symptomatologie dépressive, mais sans effet préventif concernant le pronostic cardiovasculaire. Une sous-analyse de l'étude ENRICHD a suggéré que les patients ayant répondu au traitement avait un meilleur pronostic cardiovasculaire, mais ce type d'analyse *post hoc* ne permet pas de tirer de conclusion causale. Toutefois, certaines pistes sont encourageantes, en particulier lorsque l'intervention préventive cible des facteurs psychologiques plus généraux que la dépression tels que le stress ou l'hostilité chez tous les patients coronariens (essai SUPPRIM), ou au contraire repose sur une prise en charge personnalisée de la dépression (essai COPES, dans lequel le traitement des patients randomisés dans le groupe intervention est laissé à l'appréciation du patient et de son médecin).

Globalement, l'absence d'efficacité du traitement de la dépression sur le pronostic de la maladie coronarienne suggère qu'il n'existe pas nécessairement de lien causal direct. Cette association pourrait être partiellement expliquée par une vulnérabilité partagée, par exemple génétique, voire par le fait que la dépression est la conséquence (et non la cause) d'une atteinte vasculaire cérébrale témoignant d'une atteinte plus globale. En conséquence, il n'existe pas de données permettant de recommander le dépistage systématique de la symptomatologie dépressive chez les patients coronariens en ce qui concerne la réduction du risque cardiovasculaire associé.[5]

De fait, les mécanismes qui sous-tendent la surmortalité cardiovasculaire des patients déprimés restent peu connus. Bien que les patients déprimés aient une observance thérapeutique moins bonne et cumulent

Université Paris Descartes, Sorbonne-Paris Cité ; AP-HP, hôpitaux universitaires Paris-Ouest, service de psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé ; Inserm, U894, Centre psychiatrie et neurosciences, Paris, France.
cedric.lemogne@egp.aphp.fr

d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, sédentarité, hypercholestérolémie, diabète), les études épidémiologiques prospectives de bonne qualité tiennent généralement compte de ces facteurs dans le calcul des risques ajustés. Les principales pistes explorées, non exclusives, pour expliquer ce risque résiduel concernent la diminution de la balance sympathique/ parasympathique, la diminution de sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes, l'élévation des cytokines pro-inflammatoires, mais aussi des anomalies de l'hémostase. Certains de ces facteurs pourraient favoriser le développement de l'athérosclérose (par exemple l'inflammation chronique de bas grade) et d'autres les complications de l'infarctus du myocarde (par exemple les troubles du rythme ventriculaire). Cependant aucune de ces hypothèses n'a reçu de confirmation définitive. Enfin, plusieurs études concordantes suggèrent que la présence de troubles mentaux sévères (schizophrénie, trouble bipolaire) est associée à une prise en charge non optimale de la maladie coronarienne contribuant à une part importante de la surmortalité post-infarctus.[6] Il est possible qu'un tel effet existe pour certains patients souffrant de dépression. •

C. Lemogne déclare intervenir ponctuellement pour Astra Zeneca, Lundbeck et Servier.

RÉFÉRENCES

1. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet 2012;380:1491-7.
2. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014;129:1350-69.
3. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J 2006;27:2763-74.
4. Leung YW, Flora DB, Gravely S, Irvine J, Carney RM, Grace SL. The impact of premorbid and postmorbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among patients with coronary heart disease: meta-analysis. Psychosom Med 2012;74:786-801.
5. Thombs BD, Roseman M, Coyne JC, et al. Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review. PloS One 2013;8:e52654.
6. Mitchell AJ, Lawrence D. Revascularisation and mortality rates following acute coronary syndromes in people with severe mental illness: comparative meta-analysis. Br J Psychiatry J Ment Sci 2011;198:434-41.

Que faire ou ne pas faire : trop d'interdits

Le bon sens régit la plupart de ces conseils pratiques. Les séquelles d'un infarctus sont très variables selon les sujets (pourcentage de muscle nécrosé, statut fonctionnel antérieur, arythmie et angor – ou ischémie myocardique silencieuse – séquellaires dans le cadre d'une pathologie qui reste potentiellement évolutive, malgré le traitement médical bien suivi et une correction parfaite des facteurs de risque). La plupart des restrictions et recommandations concernent les premiers mois qui suivent l'événement (le risque de récidive avec mort subite et de nouvel événement aigu diminue considérablement après les 6 premiers mois).
Si une restriction des activités physiques et sportives intensives est légitimement préconisée dans les premières semaines, un élargissement de celles-ci est généralement autorisé en fonction des données du test d'effort, au mieux réalisé en centre de réadaptation, évaluant les capacités physiques, recherchant une ischémie et une arythmie séquellaire.
Les activités de bricolage ou de jardinage « raisonnables » sont souvent source de questions, mais généralement encouragées très vite, en dehors d'activités très intenses.
Les vaccins notamment contre la grippe sont tous autorisés.
Les stents ne sont pas une contre-indication à la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique, même précocement (matériel non ferromagnétique).
En revanche, la double anti-agrégation plaquettaire contre-indique temporairement les gestes à risque de saignement : il faut informer les professionnels (dentistes, chirurgiens...) du risque d'arrêt prématuré d'un antiagrégant (thrombose de stent). La question sur la durée pertinente de la double anti-agrégation reste débattue, car les études récentes (DAPT, ISAR-SAFE, et ITALIC) ont des conclusions contradictoires (raccourcir à 6 mois ou prolonger à 30 mois le traitement associé à l'aspirine ?). En cas de chirurgie ou d'endoscopie, il faut peser le risque thrombotique de l'arrêt du traitement et le risque hémorragique du geste s'il est maintenu. Des recommandations ont été proposées par la Société française d'anesthésie et de réanimation, la Société française de cardiologie et la Haute Autorité de santé pour préciser la conduite à tenir mais chaque cas doit être discuté et surtout anticipé (privilégier notamment un stent nu si une chirurgie est prévue).
Les voyages sont source d'interrogation et d'inquiétude pour les patients, surtout en cas d'éloignement important et de vol aérien. Les accidents cardiovasculaires en avion sont exceptionnels (0,4 décès par million de voyageurs) et concernent surtout des événements thromboemboliques plus que coronariens. La pressurisation de la cabine simule une altitude de 2 500 m pour les voyages long-courriers sans risque de décompensation ; la plupart des compagnies sont équipées désormais de défibrillateurs et le personnel navigant est formé aux gestes de premier secours.[7]

Le principal risque concerne donc une déstabilisation de la pathologie (resténose ou thrombose de stent, arythmie…) dans une région éloignée (non ou mal équipée ou avec des soins parfois coûteux). Un recul d'au moins 6 mois, voire 1 an après un syndrome coronaire aigu, semble donc souhaitable pour les déplacements lointains.
Les séjours en haute altitude notamment dans le cadre de trekking doivent être évités, même pour les patients les plus jeunes et sans séquelles, au moins pendant 1 an après l'événement aigu.
Un élément déterminant de la baisse des récidives avec mort subite en prévention secondaire est la pratique d'une activité physique et sportive régulière (diminution de 25 à 30 % dans les études les plus récentes). L'idéal est de l'initier en centre de réadaptation spécialisé, que ce soit en ambulatoire dès que possible ou en structure d'internat. Cardiologues réadaptateurs, kinésithérapeutes, enseignants en activité physique adaptée guident au mieux ce réentraînement dont le but essentiel est d'inculquer le goût de l'activité physique et sportive au long cours (réadaptation de phase III en club, associations sportives ou isolement). Celui-ci est cependant favorisé par un effet de groupe ; la charge de l'entraînement est individualisée, adaptée aux capacités, au handicap fonctionnel ; outre un effet direct sur les facteurs de risque, l'activité physique et sportive induit des bénéfices directs cardiaques et vasculaires périphériques notamment sur la fonction endothéliale.
Il existe des recommandations spécifiques (sociétés savantes, fédérations sportives) pour la pratique de l'activité physique et sportive au long cours, parfois cependant très restrictives[8] en termes de compétition (limitées au sport de catégorie IA théoriquement pour ces coronariens : golf, billard, bowling…).
Il convient de privilégier les activités physiques de type aérobie, d'endurance, en respectant les règles d'échauffement et de récupération progressifs, en limitant les milieux hostiles climatiques (chaleur, froid excessif, humidité) et environnementaux (escalade, spéléologie, plongée) qui ont des contre-indications parfois uniquement temporaires. Toutes ces autorisations et limites reposent sur les capacités d'effort, la recherche d'une ischémie ou d'arythmie résiduelle par un test d'effort avec traitement réalisé à distance de l'événement aigu, et en appréciant également le psychisme des patients (un esprit résiduel de compétition évoque souvent une négation de la pathologie, une médiocre observance thérapeutique et donc des risques de récidive). Le plus souvent, il faut pousser les patients pour cette pratique régulière d'une activité physique, mais dans quelques cas, notamment souvent chez des anciens sportifs, il faut freiner leur volonté de reprise sans limite. Les sports à risque de collision ou sports d'équipe sont à proscrire chez les patients ayant une double anti-agrégation plaquettaire ou un antagoniste de la vitamine K.
La conduite automobile personnelle est autorisée immédiatement, sauf dans les cas exceptionnels de pose de défibrillateur interne précoce. Les délais pour la conduite non professionnelle sont de 1 mois en prévention primaire et 3 mois en prévention secondaire, après vérification des enregistrements de l'appareil. Les autorisations de conduite professionnelle (taxi, ambulance, autobus, auto-école, etc.) reposent sur l'aval de commissions spécifiques, mais sont habituellement négatives.
Les expositions solaires prolongées sont déconseillées, les bains de mer à température raisonnable autorisés. Les vasodilatations et vasoconstrictions cutanées brutales parfois alternées proposées dans les saunas, hammams, et/ou immersion en eau glacée… sont *a priori* à déconseiller.
L'alimentation est également source d'interrogation pour de nombreux patients et leur entourage ; les statines n'excluent pas une correction de certaines erreurs alimentaires et un réajustement pondéral souvent nécessaire ; les patients diabétiques (un tiers des infarctus) doivent bénéficier de conseils spécifiques.

POUR LA PRATIQUE

- Ne pas banaliser ni dramatiser l'événement pour favoriser une meilleure prise en charge.
- Limiter les interdits abusifs, lever l'anxiété et dépister la dépression larvée.
- Rôle éducatif fondamental des structures de réadaptation de phases II et III.
- Encourager l'activité physique et sportive qui diminue de 30 % la mortalité en proscrivant l'esprit de compétition.
- Le rôle psychosocial de la pathologie coronarienne est souvent sous-évalué.
- Les conseils et autorisations reposent sur la connaissance de la gravité de la pathologie, du sport pratiqué et du psychisme de l'individu.

Conclusion

Les centres de réadaptation n'ont pas pour but essentiel d'augmenter les capacités physiques en termes de performances, de VO_2 max, etc., mais surtout de souligner les bénéfices de l'activité physique et sportive en en inculquant le goût ; celle-ci doit être adaptée à la pathologie, aux préférences et possibilités des patients. Beaucoup d'entre eux affirment « être mieux » qu'avant leur infarctus, en ayant arrêté de fumer, maigri et repris le sport. Ces changements de vie se traduisent par une diminution très significative des récidives du syndrome coronaire aigu et une diminution de l'ordre de 30 % de la mortalité globale et cardiovasculaire. Les conseils de prudence et les restrictions initiales après le syndrome coronaire aigu sont majoritairement temporaires. Il faut trouver un équilibre entre l'implication du malade dans la prise en charge de sa maladie, grâce notamment

à l'éducation thérapeutique, et une limitation des contraintes et interdits trop restrictifs qui peuvent exacerber le caractère obsessionnel de certains patients.[9]
Le rôle éducatif réalisé parallèlement à l'entraînement physique dans les centres de réadaptation est essentiel (enseignement pratique, phénomène de groupe, convivialité…).
Cependant, cette pathologie des coronaires reste parfois évolutive, y compris chez des patients ayant un style de vie adapté et un contrôle satisfaisant de l'ensemble des facteurs de risque. Les contrôles réguliers cliniques, biologiques, ergométriques, etc., n'empêchent pas toujours d'éviter un nouvel événement de survenue brutale. •

RÉSUMÉ **Vivre après un syndrome coronaire aigu**
Le raccourcissement de la période d'hospitalisation lors d'un syndrome coronaire aigu peut amener à une banalisation de l'événement, mais entraîne surtout chez les patients de nombreuses interrogations sur leur mode de vie futur ; une prise en charge secondaire dans les centres de réadaptation permet de conjuguer les multiples bénéfices du réentraînement physique et d'y répondre grâce à une éducation thérapeutique collective et individuelle.

SUMMARY **Lifestyle changes for patients with coronary artery disease**
Shortening the hospitalization period during an acute coronary syndrome can lead to a trivialization of the event, and especially causes many questions among patients about their future lifestyle. A secondary medical care in rehabilitation centers allows to combine the numerous benefits of physical training and to answer to their questioning, through to both a collective and individual therapeutic education.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Houppe JP.** Psychosocial stress and cardiology. Presse Med 2013; 42:1042-9.
2. **De Peretti C, Nicolau J, Chin F, et al.** Réadaptation cardiaque hospitalière après infarctus du myocarde en France : apports du PMSI-SSR. BEH 2014;5:84-92.
3. **Pavy B, Barbet R, Carré F, et al;** Working Group of Exercise Rehabilitation and Sport; Therapeutic education in coronary heart disease: position paper from the Working Group of Exercise Rehabilitation and Sport (GERS) and the Therapeutic Education Commission of the French Society of Cardiology. Arch Cardiovasc Dis 2013;106:680-9.
4. **Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, et al.** Council on cardiovascular and stroke nursing of the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). Sexual counselling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). Eur Heart J 2013;34:3217-35
5. **Seronde MF, Geha R, Puymirat E, et al.** Discharge heart rate and mortality after acute myocardial infarction. Am J Med 2014;127:954-62.
6. **Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al.** 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular. Eur J Cardiothorac Surg 2014;46:517-92.
7. **Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, et al.** Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. Heart 2010;96:ii1-ii16.
8. **Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al;** Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology; Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1422-45.
9. **Puymirat E, Teixeira N, Simon T, et al,** for the FAST-MI investigators. Patient education after acute myocardial infarction: cardiologists should adapt their message - French registry of acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction 2010 registry. J Cardiovasc Med 2014.

Maladie coronarienne : une association forte avec la dépression et le stress professionnel

Cédric Lemogne

L'hypothèse d'un lien entre certains facteurs psychologiques et le risque ou le pronostic de la maladie coronarienne est ancienne et répandu dans le grand public. Ces facteurs peuvent être qualifiés de « traits », réputés stables et relevant de la personnalité (hostilité par exemple), alors que d'autres sont considérés comme des « états » potentiellement transitoires (dépression par exemple). Parmi les facteurs passés au crible de la médecine fondée sur les preuves, certains comme le profil de « type A » (associant sentiment d'urgence du temps, sens de la compétition et polarisation sur le travail) ou de « type D » (associant émotions négatives et inhibition sociale) ont vu leur valeur prédictive vis-à-vis, respectivement, du risque et du pronostic coronarien péricliter au fil d'études de réplication négatives. À l'inverse, d'autres facteurs comme la dépression, l'anxiété ou le stress professionnel ont acquis le statut de marqueurs indépendants en ce qui concerne aussi bien le risque que le pronostic de la maladie coronarienne. Le niveau de preuve le plus élevé concerne sans doute le stress professionnel[1] et la dépression, cette dernière étant également un marqueur indépendant de mauvais pronostic après un premier événement coronarien.[2] D'autres facteurs enfin, tels que l'hostilité cognitive (présence récurrente de pensées hostiles comme le ressentiment et la suspicion) ou l'alexithymie (difficultés à identifier et à verbaliser ses propres émotions) possèdent un niveau de preuve intermédiaire lié à un faible nombre d'études ou à des résultats inconstants.

Université Paris Descartes, Sorbonne-Paris Cité ; AP-HP, hôpitaux universitaires Paris-Ouest, service de psychiatrie de l'adulte et du sujet âgé ; Inserm, U894, Centre psychiatrie et neurosciences, Paris, France.
cedric.lemogne@egp.aphp.fr

Même en dehors d'un épisode dépressif majeur, une symptomatologie dépressive mesurée par autoquestionnaire est le facteur psychologique le plus prédictif d'événements coronariens dans de larges cohortes prospectives. Lorsque sont pris en compte les facteurs confondants ou médiateurs potentiels (consommation de tabac, surpoids, sédentarité, etc.) qui pourraient expliquer cette association, le risque d'avoir un premier événement coronarien reste augmenté d'environ 90 % en cas de symptomatologie dépressive.[3] La dépression est également associée à un pronostic moins favorable en cas d'insuffisance coronarienne constituée, avec un risque de récidive augmenté d'environ 60 % .[3] L'*American Heart Association* a récemment identifié la dépression comme un marqueur indépendant de mauvais pronostic.[2] Ce mauvais pronostic semble associé à la présence d'un état dépressif au moment de l'événement index, qu'il s'agisse d'un premier épisode ou d'un trouble dépressif récurrent, mais pas à la présence isolée d'antécédents dépressifs.[4]

Ce constat a conduit à la mise en place de plusieurs essais contrôlés randomisés visant à démontrer l'intérêt d'une intervention pharmacologique, psychologique ou mixte sur les symptômes dépressifs dans la prévention des récidives et de la mortalité chez les patients coronariens (essais SADHARD, ENRICHD, CREATE et MIND-IT). Globalement, les résultats obtenus jusqu'à présent ont été plutôt décevants. Parmi ces quatre essais, trois ont montré l'intérêt d'un traitement par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (sertraline) ou de la thérapie cognitive et comportementale sur la symptomatologie dépressive, mais sans effet préventif concernant le pronostic cardiovasculaire. Une sous-analyse de l'étude ENRICHD a suggéré que les patients ayant répondu au traitement avait un meilleur pronostic cardiovasculaire, mais ce type d'analyse *post hoc* ne permet pas de tirer de conclusion causale. Toutefois, certaines pistes sont encourageantes, en particulier lorsque l'intervention préventive cible des facteurs psychologiques plus généraux que la dépression tels que le stress ou l'hostilité chez tous les patients coronariens (essai SUPPRIM), ou au contraire repose sur une prise en charge personnalisée de la dépression (essai COPES, dans lequel le traitement des patients randomisés dans le groupe intervention est laissé à l'appréciation du patient et de son médecin). Globalement, l'absence d'efficacité du traitement de la dépression sur le pronostic de la maladie coronarienne suggère qu'il n'existe pas nécessairement de lien causal direct. Cette association pourrait être partiellement expliquée par une vulnérabilité partagée, par exemple génétique, voire par le fait que la dépression est la conséquence (et non la cause) d'une atteinte vasculaire cérébrale témoignant d'une atteinte plus globale. En conséquence, il n'existe pas de données permettant de recommander le dépistage systématique de la symptomatologie dépressive chez les patients coronariens en ce qui concerne la réduction du risque cardiovasculaire associé.[5]

De fait, les mécanismes qui sous-tendent la surmortalité cardiovasculaire des patients déprimés restent peu connus. Bien que les patients déprimés aient une observance thérapeutique moins bonne et cumulent

d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, sédentarité, hypercholestérolémie, diabète), les études épidémiologiques prospectives de bonne qualité tiennent généralement compte de ces facteurs dans le calcul des risques ajustés. Les principales pistes explorées, non exclusives, pour expliquer ce risque résiduel concernent la diminution de la balance sympathique/parasympathique, la diminution de sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes, l'élévation des cytokines pro-inflammatoires, mais aussi des anomalies de l'hémostase. Certains de ces facteurs pourraient favoriser le développement de l'athérosclérose (par exemple l'inflammation chronique de bas grade) et d'autres les complications de l'infarctus du myocarde (par exemple les troubles du rythme ventriculaire). Cependant aucune de ces hypothèses n'a reçu de confirmation définitive. Enfin, plusieurs études concordantes suggèrent que la présence de troubles mentaux sévères (schizophrénie, trouble bipolaire) est associée à une prise en charge non optimale de la maladie coronarienne contribuant à une part importante de la surmortalité post-infarctus.[6] Il est possible qu'un tel effet existe pour certains patients souffrant de dépression. •

C. Lemogne déclare intervenir ponctuellement pour Astra Zeneca, Lundbeck et Servier.

RÉFÉRENCES

1. Kivimäki M, Nyberg ST, Batty GD, et al. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet 2012;380:1491-7.
2. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014;129:1350-69.
3. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J 2006;27:2763-74.
4. Leung YW, Flora DB, Gravely S, Irvine J, Carney RM, Grace SL. The impact of premorbid and postmorbid depression onset on mortality and cardiac morbidity among patients with coronary heart disease: meta-analysis. Psychosom Med 2012;74:786-801.
5. Thombs BD, Roseman M, Coyne JC, et al. Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review. PloS One 2013;8:e52654.
6. Mitchell AJ, Lawrence D. Revascularisation and mortality rates following acute coronary syndromes in people with severe mental illness: comparative meta-analysis. Br J Psychiatry J Ment Sci 2011;198:434-41.

Que faire ou ne pas faire : trop d'interdits

Le bon sens régit la plupart de ces conseils pratiques. Les séquelles d'un infarctus sont très variables selon les sujets (pourcentage de muscle nécrosé, statut fonctionnel antérieur, arythmie et angor – ou ischémie myocardique silencieuse – séquellaires dans le cadre d'une pathologie qui reste potentiellement évolutive, malgré le traitement médical bien suivi et une correction parfaite des facteurs de risque). La plupart des restrictions et recommandations concernent les premiers mois qui suivent l'événement (le risque de récidive avec mort subite et de nouvel événement aigu diminue considérablement après les 6 premiers mois).

Si une restriction des activités physiques et sportives intensives est légitimement préconisée dans les premières semaines, un élargissement de celles-ci est généralement autorisé en fonction des données du test d'effort, au mieux réalisé en centre de réadaptation, évaluant les capacités physiques, recherchant une ischémie et une arythmie séquellaire.

Les activités de bricolage ou de jardinage « raisonnables » sont souvent source de questions, mais généralement encouragées très vite, en dehors d'activités très intenses.

Les vaccins notamment contre la grippe sont tous autorisés.

Les stents ne sont pas une contre-indication à la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique, même précocement (matériel non ferromagnétique).

En revanche, la double anti-agrégation plaquettaire contre-indique temporairement les gestes à risque de saignement : il faut informer les professionnels (dentistes, chirurgiens…) du risque d'arrêt prématuré d'un antiagrégant (thrombose de stent). La question sur la durée pertinente de la double anti-agrégation reste débattue, car les études récentes (DAPT, ISAR-SAFE, et ITALIC) ont des conclusions contradictoires (raccourcir à 6 mois ou prolonger à 30 mois le traitement associé à l'aspirine ?). En cas de chirurgie ou d'endoscopie, il faut peser le risque thrombotique de l'arrêt du traitement et le risque hémorragique du geste s'il est maintenu. Des recommandations ont été proposées par la Société française d'anesthésie et de réanimation, la Société française de cardiologie et la Haute Autorité de santé pour préciser la conduite à tenir mais chaque cas doit être discuté et surtout anticipé (privilégier notamment un stent nu si une chirurgie est prévue).

Les voyages sont source d'interrogation et d'inquiétude pour les patients, surtout en cas d'éloignement important et de vol aérien. Les accidents cardiovasculaires en avion sont exceptionnels (0,4 décès par million de voyageurs) et concernent surtout des événements thromboemboliques plus que coronariens. La pressurisation de la cabine simule une altitude de 2 500 m pour les voyages long-courriers sans risque de décompensation ; la plupart des compagnies sont équipées désormais de défibrillateurs et le personnel navigant est formé aux gestes de premier secours.[7]

DOSSIER



© CAVALLINI JAMES / BSIP

Adénocarcinome du pancréas

Dossier élaboré avec les conseils scientifiques du **Pr Jean-Robert Delpero,** Institut Paoli-Calmettes, 13273 Marseille cedex 9, France
jrdelpero@icloud.com

L'adénocarcinome canalaire pancréatique représente 90 % des tumeurs du pancréas ; son pronostic est très mauvais puisque l'incidence est égale à la mortalité dans le monde entier. La survie à 5 ans tous stades confondus n'excède pas 5 %. La majorité des tumeurs progressent rapidement et le retard au diagnostic est habituel.
La seule chance de guérison est la résection suivie d'une chimiothérapie adjuvante, mais seuls 15 % des malades peuvent en bénéficier. Des avancées récentes ont modifié la prise en charge : une meilleure connaissance des lésions « précancéreuses », dont certaines tumeurs kystiques qui doivent être opérées avant le stade « invasif » ; la réduction de la mortalité opératoire, en raison à la fois des progrès chirurgicaux et des progrès de l'environnement médico-chirurgical, dont ceux de la radiologie interventionnelle ; l'utilisation de plusieurs molécules de chimiothérapie lorsque la maladie est localement avancée ou métastatique. Cependant, le chemin est encore long pour améliorer de façon significative, à la fois le pronostic et la qualité de vie des patients. La complexité génétique de la maladie rend la tâche difficile. Il est urgent de développer la recherche translationnelle, qui pourrait permettre l'identification de marqueurs précoces et aider au développement de nouvelles molécules efficaces.

L'ÂGE ET LE TABAGISME, DEUX FACTEURS DE RISQUE ESSENTIELS POUR CE CANCER AU 12e RANG DANS LE MONDE, MAIS AU 7e POUR LA MORTALITÉ

Épidémiologie des adénocarcinomes pancréatiques

Christian Partensky
Centre international de recherche sur le cancer, 69372 Lyon Cedex 08, France.
partenskyc@visitors.iarc.fr

Les adénocarcinomes pancréatiques comprennent les adénocarcinomes exocrines, développés à partir du revêtement épithélial des voies canalaires pancréatiques, et les adénocarcinomes endocrines, développés à partir des îlots de Langerhans, très minoritaires, mais aussi très singuliers dans leur expression clinique et leur mode évolutif. Beaucoup plus rares sont les tumeurs pseudopapillaires et solides, dont le profil évolutif est proche de celui des tumeurs endocrines, et les exceptionnels cancers à cellules acineuses, ainsi que le rarissime pancréatoblastome (adénocarcinome infantile). Les stades précurseurs de l'adénocarcinome pancréatique sont devenus essentiels à identifier en raison de la possibilité de traitement chirurgical préventif du cancer. Ils regroupent des lésions mucineuses macroscopiquement décelables, tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas et cystadénomes mucineux, auxquels il convient d'ajouter le rarissime cystadénocarcinome séreux, et des lésions purement microscopiques, les néoplasies intra-épithéliales du pancréas, qui sont susceptibles d'évoluer en trois stades de dysplasie légère, modérée et sévère. L'épidémiologie, qui s'intéresse à l'étude des populations à grande échelle, ne permet pas de faire la distinction entre ces différents sous-types histologiques. Les exceptionnels cancers non épithéliaux représentés par les sarcomes et les lymphomes du pancréas se trouvent ainsi inclus dans l'étude épidémiologique générale du cancer pancréatique.

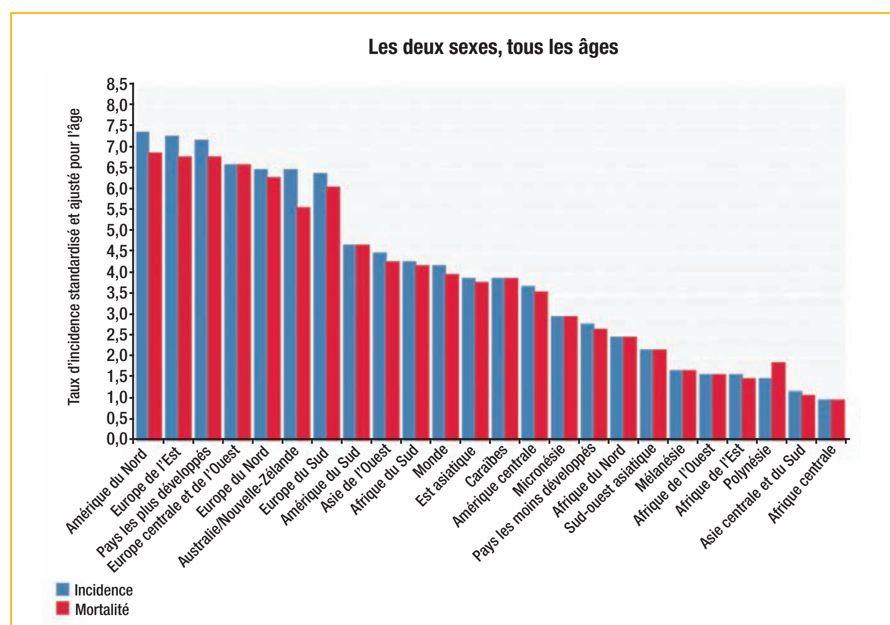


FIGURE 1 **Estimation des taux standardisés sur l'âge dans les différentes régions du globe de l'incidence et de la mortalité par cancer du pancréas dans les deux sexes.** Globocan 2012. Source : Centre international de Recherche sur le Cancer (globocan.iarc.fr)

Données de santé publique et tendances

Les estimations pour l'année 2012 du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) fournies par GLOBOCAN 2012* montrent qu'avec 338 000 nouveaux cas estimés (deux sexes confondus), le cancer pancréatique n'est qu'au 12e rang dans le monde en termes d'incidence, alors qu'il représente la 7e cause de décès par cancer (330 000 décès estimés). Dans l'Union européenne, le cancer pancréatique est la 4e cause de décès par cancer chez les hommes et chez les femmes.[1] Les taux d'incidence et de mortalité standardisés sur l'âge, pour les deux sexes, sont les plus élevés dans les pays les plus développés (Amérique du Nord, Europe) [fig. 1], avec une majoration pour les hommes par rapport aux femmes (*sex-ratio* : 1,33/1). La tendance est à l'augmentation, puisque les prévisions sont de plus d'un demi-million de décès en 2030 dans les deux sexes, avec une

* Base de données du CIRC. Incidence estimée du cancer, mortalité et prévalence (publiée avec deux années de recul). http://globocan.iarc.fr/

majoration pour le sexe masculin (fig. 2). La carte mondiale de la mortalité illustre la disparité géographique (fig. 3). La mortalité standardisée par l'âge était de 7,6 pour 100 000 chez les hommes et de 5 pour 100 000 chez les femmes en 2000-2004. Il est prévu qu'elle s'élève respectivement à 8 et 5,6 pour 100 000 en 2014.[2]

Âge

L'âge médian de survenue est de 71 ans.[3] Selon le registre SEER** de 2005 à 2009, le diagnostic est très rare avant l'âge de 45 ans (< 3 % des cas) et touche essentiellement des sujets à haut risque (gros fumeurs, patients irradiés, histoire familiale). L'incidence augmente progressivement avec l'âge dans les deux sexes.

Sexe

Le *sex-ratio* H/F est de l'ordre de 1,5/1, relativement stable dans les différentes régions géographiques et selon les groupes d'âge. Les données SEER montrent qu'il s'est modifié au cours des dernières décennies, avec un pic de 1,7/1 dans les années 1970, suivi d'une baisse modérée mais régulière. Pour les femmes, le taux d'incidence est en augmentation dans la plupart des régions du monde, à l'exception des États-Unis et de quelques pays d'Europe du Nord pour lesquels il est stable ou en légère diminution.

Groupes ethniques

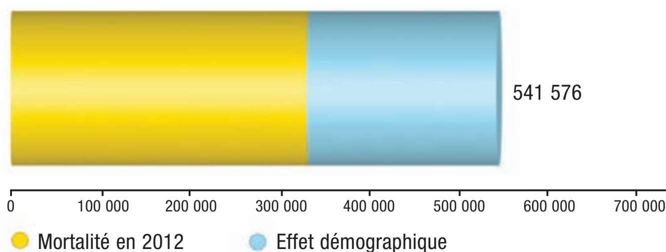
Entre 2001 et 2005, l'incidence était, aux États-Unis, chez les Noirs de 15,2/100 000, soit une incidence en excès de 33 % par rapport à celle des Blancs, qui était de 11,4/100 000. La mortalité à 5 ans était également en excès de 32 % chez les Noirs.

Climat

La mortalité par cancer pancréatique tend à devenir plus élevée au nord du Japon, en Scandinavie et dans les autres pays d'Europe du Nord, en comparaison avec

** Registre américain du cancer. Surveillance, Epidemiology and End Results. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/

Nombre de morts en 2030 par cancer (tous âges) - les 2 sexes



Nombre de morts en 2030 par cancer (tous âges) - les 2 sexes

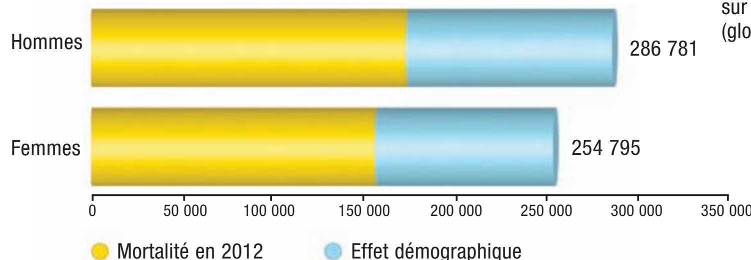
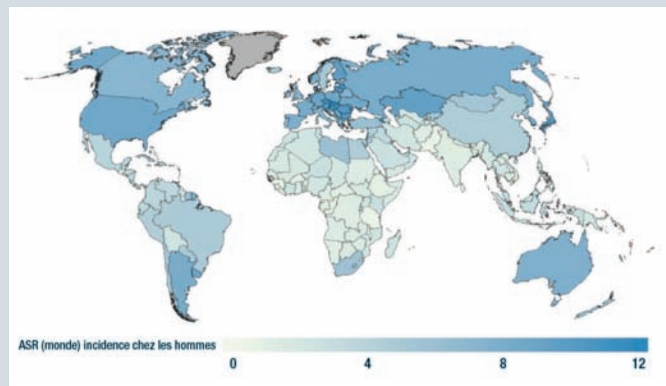


FIGURE 2 **Prévision de la mortalité par cancer pancréatique en 2030 (hommes et femmes confondus - hommes et femmes distincts) -** Globocan 2012. Source : Centre international de Recherche sur le Cancer (globocan.iarc.fr)

Hommes



Femmes

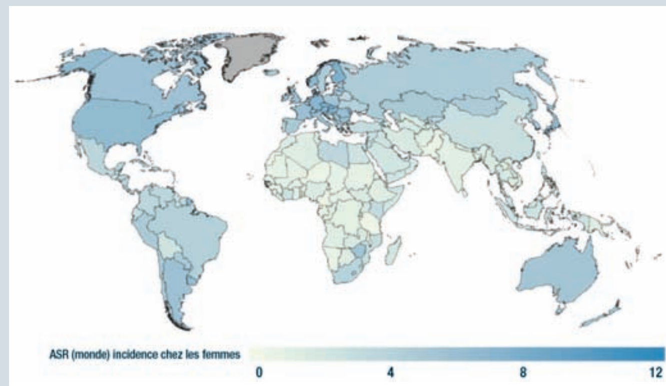


FIGURE 3 **Carte du monde 2012 du cancer du pancréas chez les hommes et chez les femmes.** Taux d'incidence standardisés sur l'âge estimés pour 100 000 personnes-années. Source : Centre international de Recherche sur le Cancer (globocan.iarc.fr)

TABLEAU **Syndromes génétiques associés au risque de cancer pancréatique**

Situation à risque	Risque relatif	Risque à partir de 70 ans	Gène	Autres cancers associés
Cancer pancréatique familial			Inconnu	
1 parent au 1er degré	2,3-4,5	2 %		
2 parents au 1er degré	6,4-18	3 %		
≥ 3 parents au 1er degré	32-57	16 %		
Mélanome familial multiple	13-38	15 %-20 %	*CDKN2A/p16*	Mélanome
Syndrome de Peutz-Jeghers	132	11 %-60 %	*STK11/LKB1*	Œsophage, estomac, duodénum, intestin grêle, côlon, poumon Sein, utérus, ovaire
Pancréatite héréditaire	50-87	30 %-75 %	*PRSS1, SPINK1*	
Mucoviscidose	5,3	< 5 %	*CFTR*	
Cancer familial sein ovaire	2,3-10	5 %	*BRCA1, BRCA2, PALB2*	Sein, ovaire, prostate
Syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC)	2,3-8,6	3-4 %	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*	Côlon, endomètre, ovaire, estomac, intestin grêle, voies urinaires, cerveau
Polypose adénomateuse familiale	4,5-5	2 %	*APC MUTYH*	Côlon, desmoïde, duodénum, thyroïde, cerveau, ampoule de Vater
Syndrome de Li Fraumeni	?	?	*TP53*	Sein, os, tissus mous, cerveau, leucémie, surrénale
Multi-endocrinopathie type I			*MEN1*	Tumeurs endocrines parathyroïde, hypophyse antérieure, surrénale, carcinoïdes bronches, thymus, intestin, ampoule de Vater

les pays proches de l'équateur. Les importantes différences de mortalité notées au Japon correspondent aux variations climatiques selon les différentes latitudes.[4]

Prévisions et poids médico-économique

La survie moyenne à 5 ans, inférieure à 5 %, est la plus faible de tous les cancers de l'appareil digestif. Une estimation suédoise, réalisée en 2009, des dépenses totales liées au cancer pancréatique, incluant le coût des soins et la perte de production, était de 89 millions d'euros (pour une popu-la-tion de 9,1 millions), ce qui correspond à un coût pour la société, dans le monde occidental, de 10 millions d'euros par million d'habitants et par année.[5]

Facteurs de risque

Tabac

Avec l'âge, le tabac constitue le principal facteur de risque. La fraction attribuable pour une population (FAP) liée au tabac est de 25-29 % avec des *odds ratios* qui varient de 1,6 à 5,4. Le risque a été trouvé 4,3 fois plus élevé chez les gros fumeurs (> 20 cigarettes/j) par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé. Les estimations émanant de quatre continents sont que ce risque reste élevé au moins 10 ans après la cessation du tabac.

Alimentation

La cuisson de viande rouge au barbecue est considérée comme le principal facteur de risque alimentaire. Après plusieurs controverses, la consommation de café a été associée à une réduction du risque chez l'homme, cette association n'étant pas retrouvée chez la femme. Il n'a pas été montré d'association entre la consommation de café décaféiné ou de thé et le risque d'adénocarcinome pancréatique.

Alcool

Le tabac et les boissons alcoolisées sont deux facteurs de risque indépendants, considérés comme responsables d'environ un tiers des cas.[6] La consommation égale ou supérieure à 3 verres de boissons alcoolisées par jour a été associée à une surmortalité par cancer pancréatique aussi bien chez les non-fumeurs que chez les fumeurs occasionnels. La prise massive d'alcool *(binge drinking)* chez les hommes, dans la tranche d'âge 21-30 ans, majore de 3,5 fois le risque de cancer pancréatique et ce risque augmente avec la multiplication des boissons consommées.

Surpoids

Une étude multicentrique cas-contrôle a montré que l'excès de poids dans la petite enfance pouvait avoir un impact plus important que le surpoids ►► *suite p. 369*

Impact de la biologie moléculaire sur l'histoire naturelle du cancer du pancréas

Juan L. Iovanna
Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm U1068, CNRS UMR 7258, Aix-Marseille Université et institut Paoli-Calmettes, parc scientifique et technologique de Luminy, 13288 Marseille, France.
juan.iovanna@inserm.fr

Il est présumé, comme c'est le cas pour d'autres cancers d'origine épithéliale, que les cancers du pancréas se développent à partir de lésions précurseurs évoluant vers une tumeur invasive et métastatique, bien que cela ne soit pas formellement établi. Les lésions précurseurs du cancer du pancréas ont été documentées depuis plus de 100 ans, mais ce n'est qu'à la fin du siècle dernier que l'on a commencé à les associer à l'adénocarcinome pancréatique. Par exemple, les études d'autopsie ont confirmé que la prévalence de lésions précurseurs augmentent significativement avec l'âge, en parallèle à la fréquence du cancer du pancréas. La plupart des résections chirurgicales hébergeant des cancers invasifs ont également montré la présence de lésions intracanalaires non invasives dans le parenchyme environnant, ce qui suggère une association étiologique.[1] Plus important, les analyses moléculaires détaillées au cours des 10 dernières années ont démontré sans équivoque que ces lésions précurseurs partagent de nombreuses altérations génétiques sous-jacentes observées dans le cancer infiltrant, ce qui accentue leur statut de précurseurs.[2] Vers la fin des années 1990, plusieurs terminologies étaient utilisées de manière concomitante pour décrire ces lésions canalaires non invasives, conduisant à des difficultés considérables pour comparer les études interinstitutionnelles. Heureusement, en 1999 a émergé une nomenclature consensuelle pour ces lésions : néoplasie intra-épithéliale du pancréas (PanIN),[3] devenue la référence dans tous les centres universitaires.[4] Brièvement, les néoplasies intra-épithéliales du pancréas sont des lésions microscopiques présentes dans les plus petits canaux pancréatiques. Elles sont classées en quatre groupes, PanIN-1A, PanIN-1B (PanIN de bas grade), PanIN-2 (PanIN grade intermédiaire), et PanIN-3 (PanIN de haut grade ou carcinome *in situ*), reflétant une augmentation progressive du grade histologique qui finit par aboutir au développement d'une tumeur invasive. L'apparition de ces lésions résulte de la mutation d'un oncogène, généralement l'oncogène *Kras* sur les codons 12, 13 ou 61, qui aboutit à une protéine constitutivement active. L'activation de l'oncogène *Kras* est probablement l'événement le plus précoce dans le processus de cancérisation pancréatique. Trois raisons conduisent à cette conclusion, la première est que l'on trouve la mutation de *Kras* dans plus de 90 % des adénocarcinomes pancréatiques ; la deuxième est que ces mutations ont été systématiquement identifiées dans les lésions plus précoces (PanIN-1A) ; et la troisième est qu'on reproduit ces lésions chez la souris par la simple activation de cet oncogène dans le pancréas grâce à des approches de transgenèse. D'autres altérations génétiques ont été répertoriées dans les lésions précoces mais elles sont moins fréquentes et jamais systématiques. La progression vers les formes plus avancées de PanIN s'associe à la perte de fonction, par mutation, délétion ou au niveau épigénétique (hyperméthylation des régions promotrices), des gènes suppresseurs de tumeurs comme *ink4a, smad4, p53* ou *brca1*. Ces gènes participent à la régulation du cycle cellulaire, la sénescence, la stabilité génomique et la mort cellulaire programmée. Ces fonctions sont régulées à différents niveaux et, suivant, les fonctions de ces gènes suppresseurs de tumeurs sont redondantes. C'est pourquoi la présence de ces dernières altérations génétiques n'est pas systématique ni obligatoirement concomitante. Dans les PanIN-3 on trouve souvent la majorité de ces anomalies génétiques. En particulier, l'activité de contrôle qualité du génome y est très amoindrie, notamment à cause de la perte de fonction des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN tel que *p53* et/ou *brca1*, ce qui induit une progression de la tumeur plus rapide due à l'accumulation d'anomalies génétiques et chromosomiques qui ne sont plus contrôlées ni réparées. L'incorporation de ces milliers de nouvelles altérations génétiques aux anomalies déjà existantes dans la tumeur, apparues comme conséquence des défauts dans la réparation de l'ADN, résulte en une extraordinaire variété de phénotypes. Cela crée alors des clones cancéreux plus ou moins agressifs qui se sélectionneront avec le temps par leurs caractéristiques biologiques telles que le taux de croissance, leur résistance à la mort, leur capacité à échapper au système immunologique, etc.[5] Cette combinaison quasiment aléatoire est la cause de l'hétérogénéité que l'on observe pour les tumeurs pancréatiques.

Hétérogénéité intertumorale

Le pronostic des patients ayant un adénocarcinome pancréatique est généralement mauvais et leur réponse

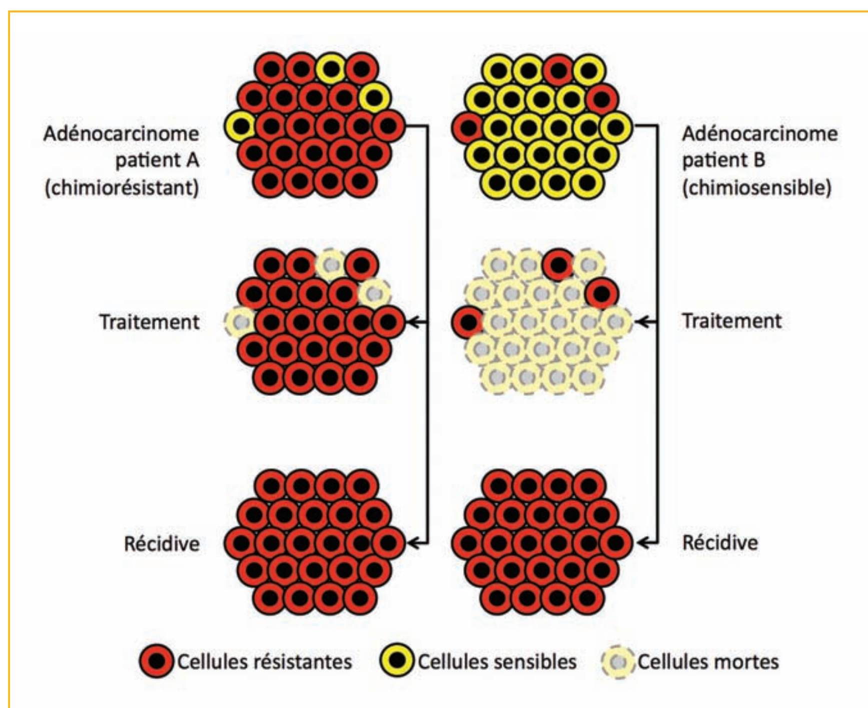


FIGURE **Hétérogénéité tumorale.** Les tumeurs pancréatiques sont constituées d'un nombre variable de cellules sensibles et résistantes aux traitements standard. Après la mise en place d'un traitement antitumoral, les adénocarcinomes constitués d'une majorité de cellules résistantes voient leur développement très peu affecté, alors que les tumeurs riches en cellules sensibles voient leur taille diminuer très significativement. Enfin, une fois que les tumeurs ont été débarrassées des cellules sensibles, les tumeurs restent formées uniquement par des cellules résistantes et se développent indépendamment de la présence de traitement.

aux traitements est très souvent transitoire, imprévisible pour le moment, et la tumeur évolue systématiquement vers le développement d'une forme résistante à la chimiothérapie. Plusieurs centres se sont intéressés à caractériser les adénocarcinomes pancréatiques, aux niveaux moléculaire et génétique, avec des approches systématiques et des technologies relativement sophistiquées. Nombreuses furent les tentatives de caractériser les tumeurs pancréatiques à des fins cliniques, mais les résultats furent très décevants et peu reproductibles à cause de la qualité des échantillons étudiés, la composition, et la quantité de stroma présente dans la pièce opératoire. Cependant, l'une des approches utilisées dans ces travaux a permis de classer rétrospectivement les tumeurs en trois catégories nommées respectivement classique, quasi mésenchymateuse et de type acinaire. La méthode fut basée sur la microdissection laser des régions tumorales et l'analyse subséquente de l'expression des ARNm à haut débit, suivie d'une analyse bio-informatique.[6]

Le résultat le plus remarquable est que l'on trouve un pronostic plus grave chez les patients ayant une forme quasi mésenchymateuse (peu différenciée). En soi, ce travail n'a pas eu d'implication directe en clinique car l'histologie des pièces opératoires allait dans le même sens, mais a révélé que les différences entre les tumeurs peuvent être détectées par des approches moléculaires. Les études à visée pronostique sur les pièces opératoires sont, pour l'instant, d'un intérêt limité. Cependant, cette étude met en évidence que, dans un futur relativement proche, ce pronostic sera possible, par des approches moléculaires nécessitant très peu de matériel biologique (quelques cellules pourraient suffire). Ces analyses seront développées pour des biopsies obtenues par écho-endoscopie au moment du diagnostic de la maladie. Cependant, on n'a accès aux pièces opératoires que pour 15 à 20 % des malades, mais la quasi-totalité des patients ont eu une biopsie avant tout traitement et donc le matériel provenant de ces biopsies est disponible.

Hétérogénéité intratumorale

En plus de la diversité qui engendre une hétérogénéité entre les patients, il existe une grande hétérogénéité intratumorale, c'est-à-dire qu'une tumeur est constituée par des cellules malignes qui peuvent être très différentes les unes des autres. Cette hétérogénéité a des implications sur le pronostic de la maladie ainsi que sur le degré de sensibilité aux traitements.[7]

Il est actuellement incontestable qu'un faible nombre de mutations dans une cellule permet sa transformation et une prolifération incontrôlée. On estime par conséquent que le développement d'une tumeur se ferait à partir d'une cellule ou d'un très petit nombre de cellules qui porteraient les mutations nécessaires à la transformation, ce qui explique pourquoi on trouve souvent les mêmes mutations de base dans les cancers du pancréas.

Ensuite, de nombreuses anomalies génétiques et épigénétiques viennent progressivement s'ajouter de manière aléatoire à chaque cellule transformée, générant ainsi d'infinies combinaisons d'altérations moléculaires. On a répertorié plusieurs milliers de mutations dans l'adénocarcinome pancréatique, mais pas dans la même cellule.[8] Chaque cellule porterait un nombre limité d'anomalies génétiques communes mais un grand nombre d'autres anomalies seraient distribuées dans l'ensemble des cellules. Ces anomalies se répercuteraient sur le phénotype cellulaire ; ainsi, chaque cellule aurait son propre phénotype et donc ses propres caractéristiques biologiques. Parmi ces

cellules, quelques-unes seraient responsables du très mauvais pronostic ou de la résistance à la chimiothérapie, et par conséquent la proportion de ces cellules conditionnerait l'évolution de la maladie.
Ces anomalies pourraient servir de marqueurs moléculaires. Par exemple, on observe fréquemment une réponse objective, avec réduction très significative du volume et de la taille de la tumeur, après le traitement standard chez un patient ayant un adénocarcinome pancréatique, mais cette réduction est quasi systématiquement suivie d'une récidive avec développement rapide de la tumeur et mort du patient. Ce comportement des adénocarcinomes pancréatiques s'explique par l'hétérogénéité tumorale : une tumeur est composée de différentes populations cellulaires dont un nombre important ou faible est sensible au traitement, et le reste est résistant (*v.* figure). Une majorité de cellules résistantes ou sensibles à un médicament font qu'une tumeur est partiellement résistante ou, au contraire, relativement sensible aux traitements.
Les cellules sensibles sont ciblées efficacement par le médicament induisant une régression de la tumeur, mais les cellules résistantes échappent à ce traitement et sont à l'origine de la récidive tumorale.

Conclusion et perspectives

Les caractéristiques moléculaires des cellules cancéreuses pancréatiques, qui sont à l'origine de l'hétérogénéité tumorale, expliqueraient le comportement clinique des patients affectés par cette pathologie. Il sera nécessaire, dans un premier temps, et c'est ce à quoi l'on assiste en ce moment, d'effectuer la recherche systématique et complète des anomalies moléculaires des cellules cancéreuses pancréatiques, et, dans un deuxième temps, il faudra étudier leur implication dans l'évolution clinique et dans la chimiosensibilité afin de les utiliser comme marqueurs moléculaires. Cependant, à cause de l'hétérogénéité tumorale, dans un futur relativement proche, nous serons obligés de caractériser ces anomalies, dans un nombre significatif et représentatif de cellules de l'ensemble de la tumeur, au niveau de la « cellule unique ». Cela nous permettra d'avoir une idée précise du degré d'hétérogénéité de la tumeur et surtout d'estimer à quelles molécules seront sensibles ces différentes populations. La méthodologie et les techniques nécessaires ne sont pas encore disponibles au niveau clinique mais elles le sont au niveau des laboratoires de recherche. Aujourd'hui, plus que jamais, les avancées dans le domaine du cancer du pancréas ne viendront que si les oncologues, les chirurgiens et les chercheurs mettent en commun leurs savoir-faire et leurs outils. •

J. L. Iovanna déclare avoir une participation financière dans le capital de la société Dynabio SA.

RÉFÉRENCES

1. **Cubilla AL, Fitzgerald PJ.** Morphological lesions associated with human primary invasive nonendocrine pancreas cancer. Cancer Res 1976;36, 2690-8.
2. **Brat DJ, Lillemoe KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH.** Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg Pathol 1998;22:163-9.
3. **Albores-Saavedra J, Heffess C, Hruban RH, Klimstra D, Longnecker D.** Recommendations for the reporting of pancreatic specimens containing malignant tumors. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Am J Clin Pathol 1999;111:304-7.
4. **HrubanRH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al.** (2001). Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol 2001;25:579-86.
5. **Iovanna J, Mallmann MC, Goncalves A, Turrini O, Dagorn JC.** Current knowledge on pancreatic cancer. Front Oncol 2012;2:6.
6. **Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al.** Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. Nat Med 2011;17:500-3.
7. **Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, et al.** Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. Science 2014;346:256-9.
8. **Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al.** Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science 2008;321:1801-6.

►► *suite de la p. 366* de survenue plus tardive. Une analyse poolée de l'indice de masse corporelle chez les Américains d'origine africaine a montré que l'obésité était associée à une augmentation de la mortalité par cancer pancréatique dans cette population.

Activité physique

Une étude multicentrique portant sur 826 cas de cancer pancréatique et 930 cas-contrôles appariés, a montré que l'activité physique régulière réduisait le risque de cancer pancréatique, en particulier chez les femmes.

Allergies

Il a été rapporté une relation inverse entre les antécédents personnels d'allergie (rhume des foins, allergies aux animaux, à la poussière et aux moisissures) et le risque de survenue de cancer pancréatique.

Groupes sanguins

Faisant suite à une importante étude sur les variants alléliques des groupes sanguins ABO,[7] il a été montré que le groupe sanguin A était associé à un risque accru, tandis que le groupe O était associé à une réduction de ce risque.

Pancréatite chronique

L'association entre pancréatite chronique alcoolique et cancer pancréatique peut s'expliquer par la consommation excessive d'alcool et par le tabagisme. Un intervalle prolongé de 10 à 20 ans est en général requis pour valider l'hypothèse

d'un rôle déclencheur de la pancréatite chronique. Les individus qui ont eu une pancréatite chronique de survenue précoce ont un risque majoré d'adénocarcinome pancréatique, en accord avec la constatation que les patients ayant une pancréatite héréditaire et une pancréatite tropicale sont des patients à haut risque de cancer.

Diabète

Le risque de cancer pancréatique associé à la survenue du diabète est inversement corrélé à la durée de la maladie. Parce que le diabète de survenue récente peut indiquer un cancer pancréatique infraclinique, ce groupe de patients est susceptible de constituer une population chez qui le cancer doit pouvoir être détecté à un stade infraclinique pour autant qu'une méthode de dépistage devienne opérationnelle.

Syndromes génétiques ou mutations de la lignée germinale

Les syndromes génétiques liés à des mutations de la lignée germinale concernent environ 10 % des patients (*v.* tableau). L'adénocarcinome pancréatique familial, dont le trait génétique n'est pas encore établi, est défini lorsque l'adénocarcinome pancréatique survient dans des familles parmi lesquelles deux apparentés du premier degré ont fait l'objet de ce même diagnostic. Les analyses prospectives de ces familles montrent la majoration du risque de développer un adénocarcinome pancréatique par rapport à la population générale.

Prévention et dépistage

La prévention primaire de l'adénocarcinome pancréatique se borne, en l'état actuel, à préconiser l'arrêt du tabac, le respect d'une hygiène de vie et d'une activité physique régulière. Le dépistage pourrait s'adresser à une population ultrasélectionnée qui a un risque très élevé par rapport à celui de la population générale : gros fumeurs, sujets ayant une histoire d'adénocarcinome pancréatique familial, une longue histoire de pancréatite chronique, un diabète de survenue récente, ou qui ont des mutations caractérisées de la lignée germinale. •

C. Partensky déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Épidémiologie des adénocarcinomes pancréatiques

Le cancer pancréatique, dont la variété la plus fréquente est représentée par les adénocarcinomes pancréatiques, constitue un important problème de santé publique dans les pays développés. En raison du vieillissement de la population et de l'augmentation du niveau de vie des pays les plus pauvres, il est prévu que plus d'un demi-million d'individus décéderont de cancer pancréatique dans le monde en 2030. L'âge et le tabagisme constituent les facteurs de risque essentiels, alors que, dans une moindre proportion, plusieurs syndromes héréditaires en relation avec des facteurs génétiques définis participent à une augmentation significative du risque. L'histoire familiale de cancer pancréatique chez les apparentés du premier degré est une cause de majoration du risque dont le trait génétique, vraisemblablement à faible pénétrance, n'est pas encore clairement identifié. Ce risque augmente avec le nombre d'apparentés affectés. Les stades précurseurs du cancer invasif constituent trois types anatomo-pathologiques. Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses et les cystadénomes mucineux se présentent sous forme de lésions macroscopiquement décelables, tandis que les néoplasies pancréatiques intra-épithéliales se présentent sous forme de lésions microscopiques. Il est désormais possible d'identifier des sujets à haut risque de cancer pancréatique susceptibles de tirer bénéfice d'un dépistage précoce.

SUMMARY Epidemiology of pancreatic adenocarcinomas

Pancreatic cancer, mostly represented by pancreatic ductal adenocarcinoma, is a major public health burden in developed countries. More than half a million people are expected to die from pancreatic cancer, worldwide, in 2030. Age and tobacco are the main identified risk factors in sporadic cases, when many genetic syndromes increase the risk significantly. History of pancreatic cancer is a significant risk factor for pancreatic cancer for any first-degree related individual, known as familial pancreatic cancer. The genetic signature of this syndrome is probably due to a still not identified autosomal dominantly inherited gene with reduced penetrance. The risk increases with the number of first-degree relatives involved. Precursor lesions are known to give rise to invasive pancreatic cancer. These particular lesions are either macroscopic (intraductal papillary mucinous neoplasia and mucinous cystic neoplasms), or microscopic (pancreatic intraepithelial neoplasia). It is possible to identify a group of high-risk individuals who could be candidate for screening.

RÉFÉRENCES

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49:1374-403.
2. Mayor S. Deaths from pancreatic cancer in Europe continue to increase while rates for other cancers fall. BMJ 2014;348:g2914.
3. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. N Engl J Med 2014;371:1039-49.
4. Kinoshita S, Wagatsuma Y, Okada M. Geographical distribution for malignant neoplasm of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan. Int J Health Geogr 2007;6:34.
5. Tingstedt B, Andersson E, Flink A, Bolin K, Lindgren B, Andersson R. Pancreatic cancer, healthcare cost, and loss of productivity: a register-based approach. World J Surg 2011;35:2298-305.
6. Talamini R, Polesel J, Gallus S, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy. Eur J Cancer 2010;46:370-6.
7. Wolpin BM, Kraft P, Xu M, et al. Variant ABO blood group alleles, secretor status, and risk of pancreatic cancer: results from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:3140-9.

UNE CHIRURGIE PRÉVENTIVE POUR AMÉLIORER LE PRONOSTIC EST PRINCIPALEMENT INDIQUÉE DANS LES TIPMP DU CANAL PRINCIPAL

Chirurgie des lésions à risque d'adénocarcinome du pancréas

Alain Sauvanet
Université Paris 7-Diderot ; service de chirurgie hépatique et pancréatique, hôpital Beaujon, 92118 Clichy, France.
alain.sauvanet@bjn.aphp.fr

Le pronostic de l'adénocarcinome du pancréas est globalement mauvais. La guérison ne peut être obtenue que par une résection chirurgicale complète pour une tumeur si possible peu évoluée. La chirurgie suivie de chimiothérapie adjuvante permet des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 30 % seulement,[1] ce qui souligne l'intérêt d'un traitement le plus précoce possible.

Récemment, plusieurs entités susceptibles de se transformer en adénocarcinomes du pancréas ont été identifiées. Il s'agit des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP),[2] des cystadénomes mucineux,[3] de la pancréatite chronique héréditaire,[4] du cancer pancréatique familial,[5] et de certains syndromes génétiques.[6] Certaines de ces entités (TIPMP et cystadénome mucineux) sont facilement diagnosticables en imagerie alors que d'autres (cancer familial et syndrome génétique) le sont moins. Leur identification et une meilleure connaissance de leur risque de dégénérescence ont permis de développer la chirurgie préventive de l'adénocarcinome du pancréas. Ainsi, la réalisation de pancréatectomie pour des TIPMP non invasives ou pour des cystadénomes mucineux permet un bien meilleur pronostic que les pancréatectomies pour TIPMP invasive ou cystadénocarcinome.[7]

Lésions histologiques précancéreuses

L'adénocarcinome du pancréas est précédé, dans ces entités, par des lésions histologiques de l'épithélium canalaire dénommées, soit TIPMP, soit néoplasies intraépithéliales pancréatiques (PanIN).[8] Le point commun de ces deux types de lésion est d'être constitué de néoplasie intra-épithéliale d'abord non invasive évoluant progressivement (dysplasie légère, puis modérée, puis sévère) avant de se transformer en carcinome invasif. Elles peuvent toutes deux intéresser le canal principal et les canaux secondaires. Les TIPMP et les PanIN sont différenciées par l'existence d'une mucosécrétion présente dans les TIPMP, absente dans les PanIN, mucosécrétion qui est responsable d'une dilatation canalaire (les PanIN ne sont donc pas facilement visibles en imagerie). Par définition, les PanIN sont présentes dans les canaux n'excédant pas 5 mm de diamètre, alors que les TIPMP sont présentes dans des canaux beaucoup plus dilatés et volumineux.[8] Les mécanismes moléculaires à l'origine de la création des PanIN et TIPMP sont mal connus. Par convention, les PanIN en dysplasie légère sont appelées PanIN 1, en dysplasie modérée PanIN 2 et en dysplasie sévère PanIN 3. Les TIPMP peuvent être de plusieurs phénotypes : principalement gastrique, pancréatobiliaire, et intestinal. Les TIPMP de type gastrique sont souvent limitées aux canaux secondaires et d'évolution favorable. Les TIPMP de type intestinal sont plutôt localisées au niveau du canal principal, et peuvent dégénérer sous forme d'adénocarcinome colloïde muqueux. Enfin, les TIPMP de phénotype pancréatobiliaire évoluent souvent vers un adénocarcinome de même phénotype et de plus mauvais pronostic.[9] Le temps nécessaire à la constitution successive de ces différentes lésions est mal connu. Toutefois, dans les séries chirurgicales, les patients ayant une TIPMP en dysplasie modérée étaient en moyenne 5 ans plus jeunes que ceux ayant une TIPMP invasive.[10]

Tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses

Elles sont habituellement diagnostiquées chez des patients de la 6e ou de la 7e décennie avec une légère prédominance masculine.[2, 7, 10] Leur découverte est souvent fortuite (30 %), ou faite devant des douleurs ou une pancréatite aiguë (environ 30 %), sinon au stade de cancer. Elles sont le plus souvent localisées au niveau des canaux secondaires *(branch duct type)*, mais peuvent intéresser le canal principal *(main duct type)*, ou les deux types de canaux *(mixed type)*. L'évaluation préthérapeutique des TIPMP comprend un bilan biologique simple (glycémie, bilan hépatique, dosage du CA 19-9 sérique), une imagerie en coupes (tomodensitométrie [TDM] en coupes fines avec injection ; imagerie par résonance magnétique [IRM] avec injection de produit de contraste et séquences de pancréatographie) et une écho-endoscopie.

L'existence ou non d'une atteinte du canal principal est très importante. Cette atteinte est très peu probable si le canal de Wirsung a moins de 5 mm de diamètre,



FIGURE 1 Tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse du pancréas avec atteinte mixte (canal principal et canaux secondaires). Notez la franche dilatation du canal pancréatique principal corporéo-caudal (têtes de flèche), devant faire porter l'indication opératoire ; les canaux secondaires sont dilatés dans la tête et l'isthme (flèches rouges).

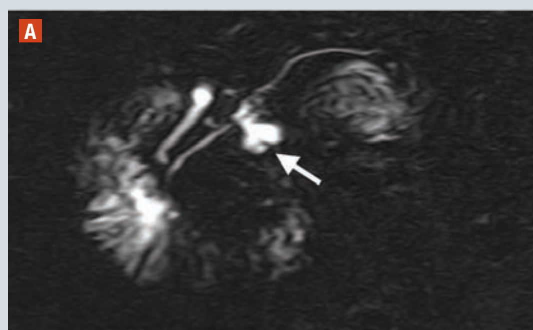




FIGURE 2 Tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse des canaux secondaires du pancréas. Aspect en pancréatographie par résonance magnétique. A) Le canal dilaté (flèche) mesure 20 mm, a des contours polycycliques, et un contenu purement liquidien. Si le malade est asymptomatique, il s'agit d'une indication de surveillance régulière. B) Le canal dilaté (flèche) situé dans le crochet mesure 35 mm et surtout contient des images lacunaires correspondant à des nodules muraux ; une duodéno-pancréatectomie céphalique a été faite et les nodules muraux étaient en dysplasie sévère.

probable s'il mesure entre 5 et 10 mm, et très probable (avec alors également un risque élevé de cancer) s'il mesure plus de 10 mm de diamètre.[2, 7, 10]

Le risque de dégénérescence est statistiquement lié à l'existence ou non d'une atteinte du canal principal.[2, 10] Dans les TIPMP limitées aux canaux secondaires, le risque de survenue d'un cancer est de 15 à 20 %, alors qu'il est de 55 à 60 % lorsqu'il existe une atteinte du canal pancréatique principal.[2]

Les TIPMP du canal principal diagnostiquées de façon certaine ou fortement suspectées sont donc des indications opératoires (fig. 1) qui peuvent être pondérées par l'âge, l'état général, éventuellement l'étendue prévisible de l'exérèse, et surtout l'existence de critères faisant suspecter une dégénérescence à court terme (épaississement ou nodules muraux du canal principal, diamètre supérieur ou égal à 10 mm, éventuellement cytologie par voie endoscopique transpapillaire).[2] À l'inverse, les TIPMP des canaux secondaires sont si possible surveillées par des imageries répétées (principalement IRM et écho-endoscopie), sauf symptômes invalidants (pancréatites à répétition) ou présence de critères faisant suspecter une dégénérescence à court terme : diamètre des canaux secondaires de plus de 30 mm, mais surtout nodules muraux (fig. 2), masse tissulaire, et élévation du CA 19-9 sérique).[11]

La TIPMP est une maladie qui est prédomine dans deux tiers des cas dans la tête du pancréas. L'intervention la plus fréquente est donc une duodéno-pancréatectomie céphalique.[9] Certaines atteintes limitées à gauche relèvent d'une pancréatectomie gauche et certaines atteintes diffuses, en particulier du canal principal, peuvent justifier, même dans le cadre de la chirurgie préventive, une duodéno-pancréatectomie totale sous couvert d'une confirmation histologique extemporanée de l'extension de la maladie à l'ensemble de la glande.[12] Certaines atteintes très localisées ou même uniques des canaux secondaires peuvent justifier une exérèse limitée (énucléation, pancréatectomie médiane, résection du crochet) dans le but de préserver du parenchyme et de limiter les séquelles fonctionnelles à distance.[13]

Après pancréatectomie partielle, les patients doivent être surveillés à distance en raison du risque de survenue d'une deuxième localisation, voire même d'un adénocarcinome du pancréas se développant à distance des lésions de TIPMP, et conduisant à une réintervention dans moins de 10 % des cas.[14]

Cystadénome mucineux

Cette tumeur atteint les femmes dans plus de 95 % des cas, est souvent située

à gauche (trois quarts des cas), et associe un épithélium mucineux susceptible de dégénérer et un stroma de type ovarien. Ces tumeurs augmentent progressivement de taille, peuvent être découvertes de façon fortuite, ou en raison de leur volume ou d'un effet compressif sur le canal de Wirsung (douleurs, pancréatite aiguë). Elles sont souvent découvertes à partir de la 4e décennie.[3, 15] Le diagnostic est facile en imagerie (paroi visible car épaisse, se rehaussant après injection de produit de contraste à la TDM et en IRM) [fig. 3]. En cas de doute, en particulier avec un pseudokyste ou un cystadénome séreux (qui est sans risque de dégénérescence), il faut reconstituer l'histoire clinique (si le cystadénome mucineux était présent au début des douleurs, il est la cause de la pancréatite et non sa conséquence) et ponctionner la lésion pour cytologie et surtout doser l'antigène carcino-embryonnaire, dont le taux est bas (< 5 ng/mL) dans les cystadénomes séreux et élevé (> 200 ng/mL) dans les cystadénomes mucineux. Le risque de dégénérescence existe si la lésion mesure plus de 4 ou 5 cm de diamètre, surtout s'il existe des nodules muraux en imagerie. L'exérèse peut être une énucléation (si la lésion est bénigne et à distance du canal de Wirsung), sinon il s'agit d'une pancréatectomie caudale.[3, 15]

Pancréatite chronique héréditaire

L'inflammation chronique est le mécanisme avancé pour expliquer l'augmentation du risque d'adénocarcinome du pancréas en cas de pancréatite chronique, quelle qu'en soit l'étiologie. Le risque d'adénocarcinome du pancréas est modéré dans le cadre de la pancréatite chronique alcoolique : il existe un sur-risque par rapport à la population générale de l'ordre de 20 mais avec une incidence cumulée qui reste faible (environ 2 % à 10 ans du diagnostic, et 4 % à 20 ans).[16] Le tabagisme, fréquemment présent en cas de pancréatite alcoolique, est un autre cofacteur favorisant.

Une pancréatite chronique peut survenir à la suite de la mutation d'un des gènes impliqués dans les mécanismes biochimiques de la sécrétion exocrine (le plus fréquent en France est *PRSS1*, gène codant le trypsinogène cationique).[17] Le risque cumulé de développement d'un adénocarcinome du pancréas dans la pancréatite héréditaire est de l'ordre de 50 % à 70 ans, donc beaucoup plus élevé que dans la pancréatite chronique alcoolique. Cela pourrait être expliqué par une plus longue durée d'exposition au processus inflammatoire qui a débuté dans l'enfance. Les deux principaux cofacteurs de risque sont le tabagisme et le diabète.[17] Il faut donc demander aux patients d'éviter ou d'arrêter toute consommation de tabac.

Le dépistage de l'adénocarcinome dans la pancréatite chronique est difficile en raison des remaniements parenchymateux induits par la maladie, qui compliquent la détection précoce des nodules carcinomateux, et pose parfois des problèmes d'observance chez des patients ayant souvent des symptômes anciens.

Pour l'ensemble de ces raisons, la pancréatite chronique, en particulier héréditaire est finalement une indication rare de pancréatectomie préventive mais qui peut aller jusqu'à la duodénopancréatectomie totale. Certains centres associent alors une autotransplantation des îlots de Langherans afin de limiter le risque de diabète.[18]

Cancer pancréatique familial

Le cancer pancréatique familial est une entité syndromique dont les mécanismes génétiques sont encore mal connus. Il pourrait s'agir d'une transmission autosomale dominante de pénétrance variable, augmentée par des cofacteurs environnementaux, en particulier le tabac. On considère que le diagnostic de cancer pancréatique familial conduisant à un sur-risque pour un patient index, sur-risque devant justifier une politique de dépistage, est présent si au moins deux apparentés dont un au 1er degré ont eu un adénocarcinome du pancréas.[5]

Le risque de survenue d'un adénocarcinome du pancréas est lié au nombre de

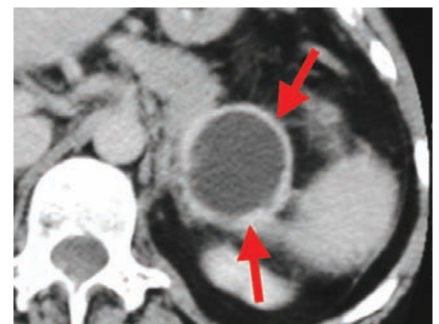


FIGURE 3 Cystadénome mucineux du pancréas gauche. Tomodensitométrie après injection de produit de contraste.
Noter la paroi épaisse rehaussée après injection (flèches rouges).

sujets atteints dans la famille, à leur proximité généalogique, mais aussi à l'âge de survenue des adénocarcinomes du pancréas dans la famille (les cancers apparaissant à un âge d'autant plus jeune que les patients index l'étaient également au diagnostic). Si l'incidence de l'adénocarcinome du pancréas dans la population générale est d'environ 5/100 000 par an, l'existence d'un cancer chez un apparenté au 1er degré augmente le risque de cancer d'un facteur 5 ou 6, de deux apparentés d'un facteur 6 à 18, et de trois apparentés d'un facteur 32 à 54.[5]

Le dépistage de l'adénocarcinome du pancréas chez les apparentés ainsi identifiés repose sur l'IRM avec séquences de pancréato-IRM et injection de produit de contraste et sur l'écho-endoscopie,[6] qui doit être faite par un opérateur très expérimenté et doit éventuellement comprendre une ponction à visée biopsique et/ou cytologique.

Le dépistage peut découvrir des lésions solides ou kystiques (il s'agit alors en règle de TIPMP) mais il n'y a pas de consensus formel sur le type précis d'anomalie devant faire réaliser une pancréatectomie préventive. L'étendue exacte de cette pancréatectomie est aussi source de controverses. Une duodénopancréatectomie céphalique ou une pancréatectomie gauche peuvent être indiquées d'emblée en cas d'anomalie focale.[5] Lorsqu'on suspecte des anomalies diffuses, on peut proposer dans un

premier temps une pancréatectomie limitée à la queue, par exemple sous cœlioscopie, afin de permettre une bonne analyse des lésions épithéliales présentes dans le parenchyme.[5] La présence de lésions en dysplasie sévère (PanIN 3), en particulier sur la tranche de section, constitue un fort argument en faveur d'une réintervention pour totalisation de la pancréatectomie.[5]

Mutations génétiques à l'origine de cancer du pancréas

Ces mutations s'intègrent dans des syndromes familiaux bien documentés, au sein desquels l'adénocarcinome du pancréas n'est en règle pas le cancer le plus fréquent mais pose problème du fait de son mauvais pronostic. La prise en charge de ces familles repose d'abord sur une consultation d'oncogénétique qui doit identifier la mutation suspectée chez les patients atteints, puis la rechercher chez leurs apparentés. Le dépistage des lésions pancréatiques ne doit être réalisé qu'après cette consultation.

Les mutations les plus fréquentes intéressent les gènes *breast related cancer (BRCA)* 1 et 2, qui exposent les femmes principalement au risque de cancer du sein et de l'ovaire. Le risque d'adénocarcinome du pancréas est plus faible que celui de cancer du sein mais, globalement, il est 3 à 8 fois plus important que dans la population générale avec un risque absolu d'environ 0,5 % à 50 ans et 5 % à 70 ans.[19] La suspicion de mutation des gènes *BRCA1/BRCA2* repose sur une histoire familiale très évocatrice. La chirurgie pancréatique préventive a une place nettement moins importante que celle des adénocarcinomes du sein ou de l'ovaire.

Le syndrome des mélanomes atypiques multiples familiaux *(familial atypical multiple mole-melanoma)* est une maladie autosomale dominante à pénétrance variable liée à la mutation du gène *P16*.[6] Le risque relatif d'adénocarcinome pancréatique est d'environ 15, exposant à un risque absolu de cancer de 1 à 2 % à 50 ans et 10 à 15 % à 70 ans.[6] Le syndrome de Lynch augmente le risque de développer un adénocarcinome du pancréas d'un facteur 8, soit un risque absolu d'environ 4 %.[6] Enfin, le syndrome de Peutz-Jeghers est plus rare mais associé à un risque relatif d'adénocarcinome du pancréas très important (autour de 130) avec un risque absolu d'environ 4 % à 50 ans et 35 % à 60 ans.[6]

Quelles sont les limites du dépistage et de la chirurgie préventive chez les sujets à risque ?

Dépister l'adénocarcinome du pancréas chez un sujet à risque et prendre la décision d'une pancréatectomie préventive nécessite une excellente connaissance des maladies pancréatiques et génétiques, et une parfaite collaboration entre gastroentérologues, radiologues, écho-endoscopistes, pathologistes, oncogénéticiens et chirurgiens. L'utilisation de moyens diagnostiques performants est réservée à des centres experts. Malgré cela, ce domaine est caractérisé par quelques problèmes :

– sa rentabilité est faible, aussi bien chez les sujets dépistés que par rapport à l'ensemble des patients qui vont développer un adénocarcinome du pancréas ; en effet, sur 100 patients qui développent un adénocarcinome du pancréas, seuls 15 à 20 % le font en raison d'une maladie prédisposante, les autres le développant en raison soit du tabagisme, soit de facteurs environnementaux ou métaboliques (obésité, diabète) ;[20]

– cette politique de dépistage génère une anxiété souvent importante chez les sujets dépistés et a un coût difficilement chiffrable ;

– en cas de PanIN ou de TIPMP, le « seuil » devant faire déclencher une intervention préventive reste imparfaitement défini. Par exemple, dans le cas des TIPMP du canal principal, il existe certainement des patients ayant des lésions à risque faible ou nul de dégénérescence, mais on ne sait pas encore les identifier. Dans les TIPMP des canaux secondaires, après une période où l'on tenait surtout compte de la taille des canaux pour décider d'une intervention, on tient compte actuellement davantage du « contenu » des canaux dilatés (nodules muraux, voire analyse biochimique et cytologie du liquide intrakystique). Il est donc nécessaire, en particulier dans le cadre de l'entité la plus fréquente (TIPMP), de réévaluer de façon permanente les critères d'indication opératoire, afin de poser celle-ci de façon sensible (réséquer des lésions susceptibles de dégénérer à court ou moyen terme) mais aussi spécifique (afin d'éviter d'opérer des lésions sans risque) ;

– le choix entre pancréatectomie partielle ou pancréatectomie totale est complexe ;[5] les premières entraînent moins de séquelles mais sont peu logiques en cas d'altération génétique ;

– quelle que soit l'intervention envisagée, la chirurgie pancréatique expose à une morbidité importante principalement liée à la fistule pancréatique avec un risque de sepsis ou d'hémorragie par érosion artérielle ;[9]

– à l'exception des énucléations et pancréatectomies limitées, la chirurgie pancréatique est pourvoyeuse d'insuffisance pancréatique, principalement de diabète pour la pancréatectomie gauche et d'insuffisance exocrine pour la duodéno-pancréatectomie céphalique.[21]

Conclusion

La chirurgie préventive de l'adénocarcinome du pancréas est une entité relativement nouvelle justifiée par l'amélioration du pronostic qu'elle permet dans certaines affections à haut risque de dégénérescence. Son indication principale est représentée par les TIPMP. Pour ces dernières, une résection doit être proposée en cas d'atteinte du canal principal. En revanche, lorsque la TIPMP est limitée aux canaux secondaires, les indications sont sélectives et reposent sur l'analyse de critères cliniques, biologiques, et surtout d'imagerie. Le cystadénome mucineux est de diagnostic plus facile et il est souvent possible de proposer un geste limité avec un bon service médical rendu.

La pancréatite chronique alcoolique entraîne un sur-risque modéré d'adénocarcinome du pancréas, mais le dépistage du cancer est difficile en imagerie. Pour la pancréatite chronique familiale, le risque d'adénocarcinome du pancréas est très important et peut justifier une exérèse qui peut aller jusqu'à la pancréatectomie totale. Le cancer pancréatique familial et certains syndromes génétiques exposant à l'adénocarcinome du pancréas sont des entités moins bien connues pour lesquelles la première étape de prise en charge est une consultation d'oncogénétique. Si celle-ci justifie le bien-fondé d'un dépistage, celui-ci doit être mené dans un centre spécialisé et repose principalement sur l'IRM et l'écho-endoscopie. Toutefois, les indications de pancréatectomie préventive restent difficiles à poser, aussi bien en ce qui concerne le moment de l'intervention que son étendue. •

RÉSUMÉ **Chirurgie des lésions à risque d'adénocarcinome du pancréas**

La chirurgie préventive de l'adénocarcinome du pancréas est justifiée par l'amélioration du pronostic qu'elle permet dans certaines affections à haut risque de transformation maligne. Sa principale indication est représentée par les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP). Pour ces dernières, une résection doit être proposée en cas d'atteinte du canal principal. En revanche, dans les TIPMP limitées aux canaux secondaires, les indications sont sélectives et reposent principalement sur l'analyse de l'imagerie. Le cystadénome mucineux est observé quasi uniquement chez la femme, souvent localisé à gauche et accessible à un geste limité. La pancréatite chronique alcoolique entraîne un sur-risque modéré d'adénocarcinome mais le dépistage du cancer est difficile en imagerie. Pour la pancréatite chronique familiale, le risque de cancer est très important et peut justifier une exérèse qui peut aller jusqu'à la pancréatectomie totale. Le cancer pancréatique familial et certains syndromes génétiques sont des entités moins bien connues pour lesquelles la première étape est une consultation d'oncogénétique. Si un dépistage est indiqué, celui-ci repose surtout sur l'imagerie par résonance magnétique et l'écho-endoscopie. Toutefois, les indications de la pancréatectomie préventive restent difficiles à poser, aussi bien en ce qui concerne le moment de l'intervention que son étendue.

SUMMARY **Surgery for lesions at risk for pancreatic cancer**

Preventive surgery of pancreatic adenocarcinoma is warranted by the substantial benefit in prognosis observed in some diseases at high-risk for malignant transformation. The main indication is intraductal papillary and mucinous neoplasms, in which surgical resection must be proposed in case of main duct involvement. Conversely, in branch-duct IPMN, surgical indications are selective and based mainly on imaging findings. Mucinous cystadenoma is almost exclusively observed in female, and often localized in the distal pancreas and amenable to a limited resection. Chronic alcoholic pancreatitis results in a moderately increased risk of pancreatic cancer but screening by imaging is difficult. Concerning familial chronic pancreatitis, risk of cancer is very important and warrants resection up to total pancreatectomy. Familial pancreatic cancer and some others genetic predispositions are less known. The first step of their management is an oncogenetician counsel. If screening is indicated, it should rely mainly on MRI and endoscopic ultrasound. However, indications of preventive pancreatectomy are difficult to established, both concerning time and extent of resection.

A. Sauvanet déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-10.
2. Sauvanet A. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: indication, extent, and results of surgery. Surg Oncol Clin N Am 2008;177:587-606.
3. Le Baleur Y, Couvelard A, Vullierme MP, et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: definition of preoperative imaging criteria for high-risk lesions. Pancreatology 2011;11:495-9.
4. Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. Dig Liver Dis 2012;44:8-15.
5. Canto M, Harinck F, Hruban R, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013;62:339-47.
6. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. Gastroenterology 2012;142:796-804.
7. Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, et al. Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. Pancreas 2004;28:241-6.
8. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. Am J Surg Pathol 2004;28:977-87.
9. Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, et al. Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. Ann Surg 2013;258:324-30.
10. Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. Ann Surg 2004;239:678-85.
11. Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. Clin Gastroenterol Hepatol 2006,4:460-8.
12. Barbier L, Jamal W, Dokmak S, et al. Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. HPB (Oxford) 2013. doi: 10.1111/hpb.12054.
13. Sauvanet A, Gaujoux S, Blanc B, et al. Parenchyma-sparing pancreatectomy for presumed non-invasive IPMN. Ann Surg 2014;260:364-71.
14. Kang MJ, Jang JY, Lee KB, Chang YR, Kwon W, Kim SW. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. Ann Surg 2014;260:356-63.
15. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. Ann Surg 2008;247:571-9.
16. Malka D, Hammel P, Maire F, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. Gut 2002;51:849-52.
17. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. Gut 2009;58:97-103.
18. Chinnakotla S, Bellin MD, Schwarzenberg SJ, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in children for chronic pancreatitis: indication, surgical techniques, postoperative management, and long-term outcomes. Ann Surg 2014;260:56-64.
19. Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. Cancer 2014;121:269-75.
20. Corcos O, Ruszniewski P. Épidémiologie et facteurs de risque de l'adénocarcinome pancréatique. In : Traité de Pancréatologie Clinique, Lévy Ph, Ruszniewski Ph, Sauvanet A edit. Paris : Flammarion, 2005:156-60.
21. Sauvanet A. Conséquences fonctionnelles de la chirurgie pancréatique. In : Traité de Pancréatologie Clinique, Lévy Ph, Ruszniewski Ph, Sauvanet A edit. Paris : Flammarion, 2005:377-88.

L'ÉCHOGRAPHIE EN PREMIÈRE INTENTION, LA TOMODENSITOMÉTRIE POUR LE DIAGNOSTIC ET LE BILAN D'EXTENSION

Imagerie conventionnelle des adénocarcinomes du pancréas

Marc Zins
Service d'imagerie médicale, groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, 75014 Paris, France.
mzins@hpsj.fr

L'imagerie joue toujours un rôle majeur dans le diagnostic et la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas. Elle permet à la fois de porter le diagnostic positif de tumeur pancréatique et d'en réaliser le bilan d'extension. En 2015, la tomodensitométrie (TDM) reste la technique de référence pour l'évaluation initiale et le suivi de l'adénocarcinome du pancréas. Cet article se propose de revoir les performances diagnostiques des différentes techniques d'imagerie conventionnelles et de discuter la problématique du dépistage et du suivi des lésions à risque.

Techniques d'imagerie et problématique dans l'adénocarcinome pancréatique

La plupart des adénocarcinomes pancréatiques sont encore découverts à un stade avancé expliquant le très mauvais pronostic de ce cancer. Les questions posées alors au radiologue sont les suivantes :

– la tumeur est-elle localement avancée (envahissement certain des axes vasculaires cœlio-mésentériques), voire métastatique (essentiellement au foie ou au péritoine) ? Ce qui va conduire à un traitement à visée palliative ;

– la tumeur est-elle limitée au pancréas et résécable chirurgicalement ?

– y a-t-il des variantes anatomiques qui vont influencer le geste chirurgical (artère hépatique droite, sténose du tronc cœliaque) ?

Récemment, les questions posées se sont modifiées car la place des traitements néo-adjuvants va croissant. Il faut alors, dans la mesure du possible, pouvoir anticiper sur la qualité de la résection chirurgicale en termes d'envahissement microscopique des marges et préférer un traitement par radio-chimiothérapie première en cas de lésion de « résécabilité limite » à haut risque donc de marges envahies.[1, 2]

Échographie

L'échographie est l'imagerie de première intention dans le bilan d'un ictère ou d'une douleur abdominale. L'adénocarcinome pancréatique se traduit typiquement en échographie par une formation hypo échogène, à contours flous, déformant ou non les contours de la glande. Les principales limites de l'échographie sont les tumeurs de taille inférieure à 2 cm, les tumeurs situées dans le pancréas gauche (en particulier dans la queue), et les limites techniques classiques de l'échographie (obésité, interpositions digestives), particulièrement pénalisantes dans l'exploration échographique du pancréas.[2]

Tomodensitométrie

Le diagnostic de cancer du pancréas en tomodensitométrie (TDM) repose sur des signes directs et indirects. La TDM doit être réalisée spécifiquement pour une étude du pancréas (acquisition de plusieurs phases après injection de contraste iodé).

Signes directs

L'adénocarcinome pancréatique se traduit typiquement (dans 85 à 95 % des cas) par une masse hypodense, souvent mal limitée, après injection de produit de contraste iodé et étude à un temps artériel tardif et veineux (fig. 1). Dans 5 à 15 % des cas la lésion est isodense au pancréas et donc n'est pas visible directement.[2]



FIGURE 1 Patient de 74 ans consultant pour ictère d'apparition récente et amaigrissement. Adénocarcinome de la tête du pancréas en tomodensitométrie.
Présence d'une lésion hypodense centrée sur la tête du pancréas **(A)** avec dilatation d'amont du canal de Wirsung (tête de flèche) et de la voie biliaire principale (flèche) **[B]**.

Signes indirects

Les signes indirects dépendent du siège de la lésion et résultent des conséquences de l'obstacle tumoral : dilatation des voies biliaires intra- et extrahépatiques, dilatation du canal pancréatique principal, atrophie parenchymateuse pancréatique en amont de la tumeur (fig. 1).

Les performances de la TDM pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique sont excellentes dans les principales séries publiées avec une sensibilité dépassant le plus souvent 90 %.[2]

Bilan d'extension

Il repose essentiellement sur les données de la TDM.

Envahissement vasculaire. Les signes formels d'envahissement vasculaire sont l'occlusion ou la thrombose, une diminution de calibre du vaisseau (sténose), l'englobement tissulaire sur 180° ou plus du vaisseau, même en l'absence de diminution de calibre (fig. 2 et 3). Ces signes s'accompagnent classiquement d'une contiguïté entre la tumeur pancréatique et les anomalies vasculaires. L'étude précise de la lame rétroportale (région au contact des vaisseaux mésentériques supérieurs) est un enjeu important dans l'interprétation de la TDM. La sensibilité et plus encore la spécificité de la TDM sont excellentes pour le diagnostic d'envahissement vasculaire qui conditionne la décision thérapeutique.[1]

Envahissement péritonéal et hépatique. La valeur prédictive négative de la TDM pour l'envahissement hépatique est d'environ 85 %.[3] C'est la principale limite de la TDM dans le bilan préthérapeutique de l'adénocarcinome du pancréas et justifie le recours systématique à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique chez les patients ayant une tumeur jugée résécable à l'issue de la TDM. En effet, l'IRM a des résultats supérieurs à ceux de la TDM pour le dépistage des lésions secondaires hépatiques.[4]

Les performances de la TDM comme celles de l'ensemble des techniques d'imagerie restent médiocres pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire.[2]

L'évaluation des lésions traitées initialement par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie pose un problème spécifique à l'imagerie. En particulier, les critères TDM d'envahissement régional ne sont plus applicables avec la même précision.[5]

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM a pour principal avantage son excellente résolution en contraste et donc sa capacité à mieux identifier la lésion primitive qui apparaît hypo-intense sur les séquences T1 avec saturation de la graisse (fig. 4).[6, 7] Elle utilise aujourd'hui des séquences fonctionnelles dites de diffusion qui aident à la détection des lésions secondaires hépatiques et péritonéales. En pratique, elle est recommandée chez les patients ayant une lésion primitive non vue en TDM (cancer isodense) et chez tous les patients candidats à une chirurgie pour diminuer le nombre de faux-négatifs de l'imagerie dans le diagnostic de localisations secondaires hépatiques.

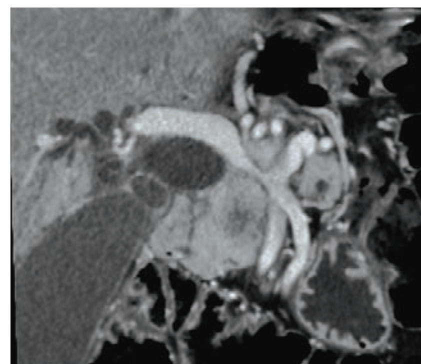


FIGURE 2 Patiente de 77 ans ayant un ictère et une altération de l'état général avec amaigrissement. Adénocarcinome pancréatique avec envahissement veineux en tomodensitométrie.
La reconstruction multiplanaire montrant une sténose importante sur l'origine de la veine porte.

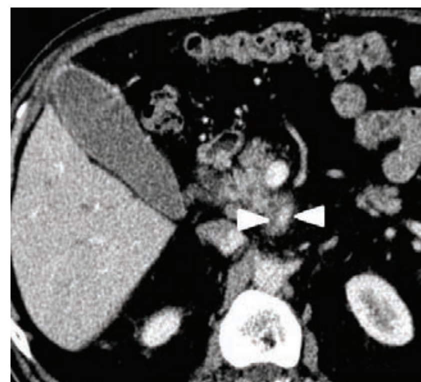
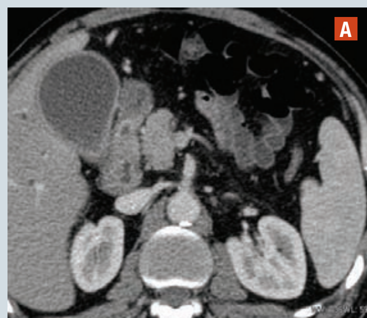


FIGURE 3 Patiente de 67 ans ayant des douleurs épigastriques intenses et un amaigrissement. Adénocarcinome pancréatique avec envahissement artériel en tomodensitométrie : la tumeur (isodense) du crochet du pancréas englobe sur plus de 180° l'artère mésentérique supérieure (têtes de flèches) et contre-indique tout geste chirurgical.



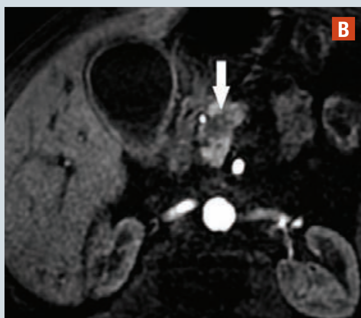


FIGURE 4 Patient de 72 ans ayant un ictère d'apparition récente avec altération de l'état général.
A. Adénocarcinome pancréatique isodense en tomodensitométrie.
B. Imagerie par résonance magnétique : une lésion hypo-intense au temps artériel est clairement visible à la jonction céphalo-isthmique (flèche).

Tomodensitométrie couplée à la tomographie à émission de positons

L'apport de la TEP/TDM n'est pas démontré dans le bilan initial de l'adénocarcinome du pancréas. Comme l'IRM, elle est utile pour le diagnostic des lésions isodenses en TDM.[6] En revanche, son manque de résolution spatiale ne lui permet pas d'être indiquée dans la recherche des petites métastases hépatiques. Son rôle est aujourd'hui réservé au suivi des patients opérés à la recherche de localisations à distance, en particulier extra-abdominales.

Problématique du dépistage et du suivi des lésions à risques

Suivi des lésions à risque

Trois types de lésions précancéreuses associées au cancer du pancréas sont connues : le cystadénome mucineux, les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les néoplasies intra-épithéliales du pancréas (PanIN). Les PanIN sont des lésions de très petite taille (< 5 mm) et ne sont pas visibles en imagerie conventionnelle. Les cystadénomes mucineux surviennent chez les femmes de 40-50 ans, sous la forme de kystes muco-sécrétants préférentiellement au niveau du pancréas gauche. Le risque élevé (bien que non précisément démontré) de dégénérescence en adénocarcinome continue de justifier l'exérèse à titre préventif de tout macrokyste suspect de correspondre à un cystadénome mucineux. Les TIPMP touchent le canal de Wirsung et/ou les branches secondaires et associent une prolifération papillaire, un épithélium cylindrique mucosécrétant et des dilatations kystiques des canaux. L'atteinte du canal principal est liée à un fort risque (60 %) de transformation maligne et justifie l'exérèse chirurgicale. En pratique, seules les TIPMP des canaux secondaires sont suivies en imagerie du fait d'un risque de transformation maligne, évalué à environ 15 %. Ce suivi est actuellement recommandé en fonction de la taille du plus gros kyste et utilise alternativement la TDM, l'IRM et l'écho-endoscopie (*v.* p. 379). L'IRM est particulièrement utile du fait de son caractère non invasif, non irradiant et reproductible.

Dépistage des sujets à risque

Ce dépistage concerne les formes familiales de cancer du pancréas (présence d'au moins deux apparentés au 1er degré atteints de cancer du pancréas). Ce dépistage individuel est aujourd'hui réservé à des centres experts et utilise principalement l'IRM et l'écho-endoscopie. Il est nécessaire d'utiliser des techniques avec forte spécificité pour ne pas imposer un traitement chirurgical inutile.[8] •

M. Zins déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Imagerie conventionnelle des adénocarcinomes du pancréas

La tomodensitométrie est aujourd'hui la technique de référence pour établir le diagnostic et le bilan d'extension de l'adénocarcinome du pancréas. Elle est très précise, en particulier pour évaluer l'extension aux veines et aux artères principales dont l'atteinte contre-indique la résection chirurgicale. L'imagerie par résonance magnétique apporte une précision supplémentaire dans l'évaluation de la présence de petites métastases hépatiques ayant échappé à la tomodensitométrie. Une définition précise de la résécabilité de la tumeur pancréatique est souhaitable pour optimiser la prise en charge des patients.

SUMMARY Conventional imaging of pancreatic cancer

Computed tomography has become the optimal imaging modality for both diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. It is especially highly accurate in assessing the relationship of the tumour to critical arterial and venous structures, since their involvement can preclude surgical resection. MRI provides additional staging information regarding presence of small liver metastases not seen at CT. Precise definition of tumour resectability is needed to facilitate optimal patient treatment.

RÉFÉRENCES

1. **Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al.** Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology 2014;270:248-60.
2. **Zins M, Petit E, Boulay-Coletta I, Balaton A, Marty O, Berrod JL.** Imagerie de l'adénocarcinome du pancréas. J Radiol 2005;86:759-79.
3. **Valls C, Andia E, Sanchez A et al.** Dual phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma : assessment of resectability before surgery. AJR Am J Roentgenol 2002;178:821-6.
4. **Motosugi U1, Ichikawa T, Morisaka H, et al.** Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. Radiology 2011;260:446-53.
5. **Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, et al.** Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. Radiology 2014;273:108-16.
6. **Kim JH, Park SH, Yu ES et al.** Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. Radiology 2010;257:87-96.
7. **Legrand L, Duchatelle V, Molinié V, Boulay-Coletta I, Sibileau E, Zins M.** Pancreatic adenocarcinoma: MRI conspicuity and pathologic correlations. Abdom Imaging 2014;40:85-94.
8. **Pandharipande PV, Heberle C, Dowling EC et al.** Targeted screening of individuals at high risk for pancreatic cancer: results of a simulation model. Radiology 2014 :14141282.

Écho-endoscopie et cancer du pancréas



Marc Giovannini
Département d'exploration médico-chirurgicale oncologique, institut Paoli-Calmettes, 13273 Marseille Cedex 9, France.
uemco@ipc.unicancer.fr

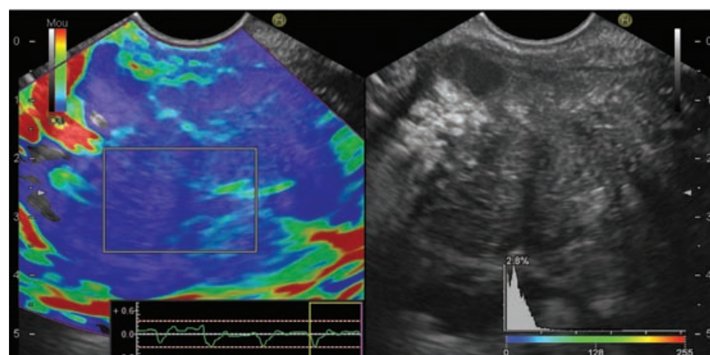


FIGURE 1 **Élastographie semi-quantitative d'un adénocarcinome de la tête du pancréas.** Le ratio (Kurt) est a 21,02.

L'écho-endoscopie est une exploration digestive qui combine l'endoscopie à l'échographie (*v.* vidéo sur www.larevuedupraticien.fr). Une sonde miniaturisée d'échographie fixée à l'extrémité d'un endoscope souple est positionnée au voisinage de l'organe à étudier pour rechercher ou explorer des lésions du tube digestif ou des organes de voisinage. L'approche directe de l'organe par une sonde à ultrasons permet d'obtenir des informations qui ne peuvent être apportées par d'autres explorations. L'écho-endoscopie est un des examens les plus performants pour le diagnostic de tumeur pancréatique. Dans certains cas, elle permet de réaliser des biopsies guidées permettant ainsi d'augmenter la spécificité de l'image écho-endoscopique. Enfin, plus récemment, l'introduction d'écho-endoscopes thérapeutiques a permis de développer des techniques d'écho-endoscopie interventionnelle comme la neurolyse cœliaque ou la réalisation d'anastomose entre les voies biliaires et l'estomac, permettant ainsi d'offrir une alternative à une chirurgie (souvent palliative) lorsque les techniques d'endoscopies standard (cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique [CPRE]) avaient échoué.

Place de l'écho-endoscopie dans le bilan diagnostique d'une masse pancréatique

L'écho-endoscopie est à ce jour le meilleur examen pour le diagnostic des petites tumeurs (< 2 cm de diamètre) du pancréas. Sa sensibilité est supérieure à celle de la tomodensitométrie (TDM), de l'échographie percutanée et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et égale à celle de la CPRE sans en avoir le caractère invasif. Que faut-il penser de la découverte en imagerie d'une masse solide pancréatique ? Entre 6 et 10 % des « tumeurs » analysées sur les pièces de duodéno-prancréatectomies céphaliques effectuées pour suspicion de cancer sont des lésions bénignes[1] (dont 25 % sont des pancréatites auto-immunes) ; 10-15 % des cancers du pancréas ne sont pas des adénocarcinomes (cancer endocrine, cancer épidermoïde, cancer à cellules rondes, sarcome, métastase, localisation pancréatique d'un lymphome malin non hodgkinien). Néanmoins, la spécificité de l'écho-endoscopie pour différencier un nodule de pancréatite chronique d'un adénocarcinome est mauvaise (60-75 %). Le problème majeur est le diagnostic d'adénocarcinome développé sur pancréatite chronique, où il est très difficile en écho-endoscopie devant l'apparition d'une zone hypo-échogène au sein d'une pancréatite chronique d'avoir la certitude d'une greffe néoplasique ; seule la biopsie, lorsqu'elle est positive, permet d'affirmer ce diagnostic.
Pour résumer, l'écho-endoscopie est à ce jour le meilleur examen pour le diagnostic des petites tumeurs pancréatiques ; elle reste néanmoins un examen de deuxième intention après la TDM spiralée. Sa spécificité pour le diagnostic de tumeur pancréatique est meilleure que celle des autres examens et augmente encore si l'on y adjoint une biopsie guidée.
Une équipe[2] a comparé chez 30 patients les performances de la TDM spiralée et de l'écho-endoscopie pour le diagnostic de résécabilité ou de non-résécabilité. Il n'existe aucune différence dans cette étude entre l'écho-endoscopie et la TDM spiralée en ce qui concerne la sensibilité diagnostique (100 *vs* 92 %) pour le diagnostic de résécabilité (93 *vs* 93 %) et enfin pour le diagnostic de non-résécabilité (86 *vs* 100 %). L'écho-endoscopie peut être plus intéressante pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire à distance notamment d'adénopathies cœliaques pour des tumeurs de la tête et pour les adénopathies lombo-aortiques. Bien sûr, dans un tel contexte, seule la biopsie guidée confirmant l'envahissement tumoral du ganglion doit être prise en compte. Enfin, l'écho-endoscopie peut montrer des signes de carcinose péritonéale à type de lame d'ascite autour de l'estomac ou du duodénum ; cela en l'absence de thrombose porte et pathognomonique d'une carcinose péritonéale avec une sensibilité de l'ordre de 85 %. L'écho-endoscopie apprécie de manière très précise le foie gauche et peut, dans certains cas, mettre en évidence des petites lésions métastatiques inférieures au centimètre qui peuvent passer inaperçues sur les examens radiologiques conventionnels.

Place de la biopsie guidée par écho-endoscopie

Dans une méta-analyse[3] incluant 41 études et 4 766 patients, la sensibilité pour établir

un diagnostic tissulaire correct est de 86,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 85,5-87,9) et la spécificité de 95,8 % (IC à 95 % : 94,6-96,7). Élément essentiel à connaître, la valeur prédictive négative pour écarter le diagnostic de cancer du pancréas n'est que de 60 %, ce qui signifie qu'un prélèvement guidé par écho-endoscopie non contributif pour le diagnostic de cancer n'exclut pas ce diagnostic.

La technique est assez simple

La ponction est réalisée à la fin de l'examen écho-endoscopique et se déroule en plusieurs phases : 1) positionnement de la lésion sur le trajet de sortie de l'aiguille ; 2) retrait du mandrin, puis introduction de l'aiguille dans la tumeur ; 3) la visualisation de l'écho-tip de l'aiguille permet de vérifier son bon positionnement dans la lésion ; 4) aspiration à l'aide d'une seringue de 10 mL associée à des mouvements de va-et-vient de l'aiguille dans la tumeur (certains auteurs préconisent de ne pas aspirer afin d'avoir un matériel moins hémorragique). Un à trois passages sont en général nécessaires pour obtenir une microbiopsie. Il est actuellement possible d'obtenir des microfragments tissulaires dans environ 90 % des cas avec les aiguilles de 22 gauges. Les microbiopsies sont obtenues de la manière suivante : la totalité du prélèvement contenu à l'intérieur de l'aiguille est recueilli grâce au stylet mousse qui est réintroduit dans l'aiguille ; ce prélèvement est alors mis dans du formol-aldéhyde ou du CytoLyt puis inclus en totalité en paraffine.
Les principales limites de la technique sont une taille des lésions inférieures à 5 mm, la profondeur de la lésion par rapport à la sonde supérieure à 6-7 cm, et un trouble de la coagulation (taux de prothrombine < 60 %, plaquettes < 80 000/mm^3).

Quels en sont les risques ?

Une antibioprophylaxie n'est donc par recommandée pour une biopsie guidée par écho-endoscopie pour des masses solides du pancréas (en dehors des patients ayant des risques propres à type de diabète, de valvulopathie). Le risque de pancréatite induit par la ponction pourrait survenir chez des patients ayant des masses pancréatiques, des kystes du pancréas ou lors de la ponction du canal pancréatique. Ce risque est de 0 à 2 %. Une étude a évalué le risque de pancréatite spécifiquement chez 100 patients ayant eu ce type de ponction (avec un nombre moyen de passages de 3,4 [extrêmes de 2 à 9]) et a montré un taux de pancréatite aiguë de l'ordre de 2 %. Les deux patients ont développé une pancréatite aiguë modérée et aucune complication n'est survenue après un traitement symptomatique.
Le risque hémorragique a été rapporté, étant une complication très limitée.
Le cholépéritoine est très rare. Un cas a été reporté, après la ponction guidée, d'une masse de la tête du pancréas due à la perforation accidentelle de la partie distale de la voie biliaire principale chez un patient qui avait une obstruction biliaire liée à sa tumeur.

Nouvelles techniques de caractérisation tissulaire

Élastographie

Cette technique échographique de caractérisation tissulaire, développée en 2005, repose sur la différence d'élasticité entre les tissus tumoraux et la fibrose, la graisse ou les tissus normaux. Elle est fondée sur le fait que lorsqu'on applique une compression à la sonde d'échographie, les ultrasons traversent des tissus d'élasticités différentes et sont récupérés et analysés par un logiciel dédié. Les tissus tumoraux ont un coefficient d'élasticité plus faible que les tissus normaux, que la graisse, et que la fibrose. La déviation des ultrasons qui traversent ces tissus de coefficients d'élasticité différents sont analysés et restitués sous la forme d'une image en B-mode. Les tissus très durs apparaissent en bleu, les tissus très mous en rouge.
Si l'on considère que les tumeurs cancéreuses ont en général un coefficient d'élasticité plus faible, du fait de leur dureté, que les tissus normaux, la graisse ou la fibrose, cette technique pourrait être le premier pas vers la caractérisation tissulaire par l'échographie. Après avoir été évaluée en pathologie mammaire, thyroïdienne et prostatique, cette technique a été appliquée à l'écho-endoscopie.
À partir de 2008, une analyse semi-quantitative a été proposée afin de diminuer la subjectivité de la méthode : elle consiste à évaluer l'élasticité d'une lésion en la comparant à un tissu non normal de référence (la paroi digestive normale), en établissant un rapport (*strain ratio* [SR]) entre la dureté du tissu analysé et celle du tissu mou de référence (fig. 1). Plus le SR est élevé, plus la lésion est dure et donc tumorale. Cependant, le SR élevé d'une lésion, s'il permet de suspecter sa nature tumorale, ne permet pas d'affirmer sa nature maligne comme en témoigne le SR très élevé de tumeurs endocrines bénignes (totalement bleues). Les résultats de ces méthodes sont résumés dans le tableau 1 (*v.* annexe sur www.larevuedupraticien.fr). Une méta-analyse publiée en 2013[4] rapporte une excellente sensibilité poolée de 96 % pour le diagnostic de masse tumorale pancréatique et une spécificité poolée de 76 %. La conclusion de cette méta-analyse était que l'élastographie semi-quantitative avait une bonne fiabilité pour exclure le diagnostic de cancer du pancréas.

Écho-endoscopie de contraste

L'utilisation de produits de contraste pour ultrasons en écho-endoscopie a pour but d'essayer de différencier les adénocarcinomes du pancréas, des nodules fibreux de pancréatite chronique, et de différencier les adénocarcinomes des tumeurs endocrines pancréatiques. Cela est fondé sur le fait que les nodules de pancréatite chronique et les tumeurs endocrines sont hypervascularisées, contrairement à l'adénocarcinome du pancréas dont la partie centrale est généralement nécrotique et peu vasculaire avec une hypervascularisation le plus souvent périphérique. Le produit de contraste le plus utilisé en écho-endoscopie est l'hexafluorure de soufre (SonoVue) ; ce sont des microbulles de chlorure de soufre qui vont s'accumuler au

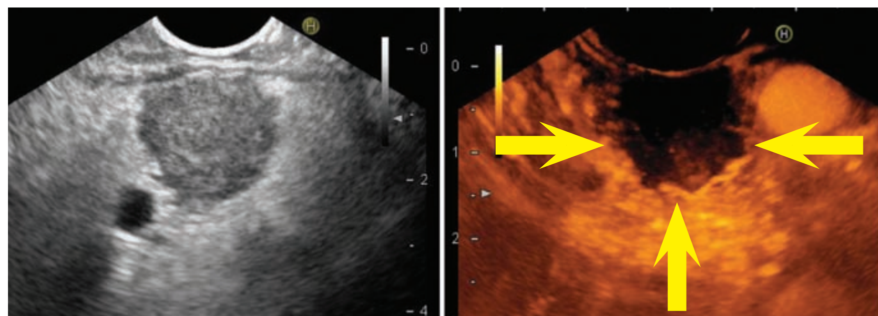


FIGURE 2 **Lésion hypovascularisée (flèche) après injection de SonoVue : adénocarcinome pancréatique.**

niveau de la microvascularisation et entraîner un hypersignal en angio-Doppler. Les différentes études utilisant ces produits de contraste publiées sont assez convergentes : les adénocarcinomes du pancréas sont généralement hypoperfusés et ne se rehaussent pas après injection de SonoVue, et s'il existe un rehaussement, il est en général périphérique, la partie centrale de la lésion étant avasculaire (fig. 2) ; les tumeurs endocrines et les nodules de pancréatite chronique voient leur signal Doppler se rehausser de manière homogène et centrale.

Cependant, les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) sont généralement hypervascularisées, même en cas de dégénérescence, ce qui pose un problème d'interprétation puisqu'il s'agit d'un adénocarcinome pancréatique qui peut être hypervascularisé. Il est très important d'avoir la notion de TIPMP avant d'interpréter le résultat de l'image obtenue après injection de produit de contraste pour ultrasons. Dans notre expérience, on note également un hypersignal après injection de SonoVue pour les métastases hépatiques et pour les lymphomes du pancréas.

Les performances de l'écho-endoscopie de contraste ont été comparées à l'écho-endoscopie classique (tableau 2 [*v.* annexe web]) :[5] la précision diagnostique de l'écho-endoscopie de contraste pour le diagnostic d'adénocarcinome était significativement meilleure (82 %) que l'image standard (57 %) avec une sensibilité de 96 % (IC à 95 % : 85-99) et une spécificité de 64 % (IC à 95 % : 47-78). Par ailleurs, une étude a montré[6] que l'écho-endoscopie de contraste était significativement plus sensible (91,2 %) que la TDM multidétection (70,6 %) pour les cancers de petite taille (< 2 cm) et plus sensible, mais non significativement, quelle que soit la taille (95,1 *vs* 91,7 %).

Les comparaisons entre l'écho-endoscopie de contraste et la ponction endoscopique à l'aiguille fine guidée par échographie (EUS-FNA) pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique sont rapportées dans le tableau 3 (*v.* annexe web) ; dans ces études, la valeur prédictive négative du contraste pour exclure le diagnostic d'adénocarcinome était supérieure à 90 %, ce qui constitue une grande avancée diagnostique. De plus, les faux-négatifs d'adénocarcinomes pancréatiques de l'EUS-FNA étaient tous hypovasculaires dans ces trois études, ce qui signifie qu'en cas de lésion pancréatique solide suspecte d'être un adénocarcinome non documenté par l'EUS-FNA mais hypovasculaire en contraste, il faut refaire rapidement une biopsie ou proposer une exérèse chirurgicale. Une méta-analyse portant sur 12 études et incluant 1 139 patients[7] a rapporté une sensibilité de 94 % (IC à 95 % : 0,91-0,95), une spécificité de 89 % (IC à 95 % : 0,85-0,92), et une aire sous la courbe de 0,97 pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique.

L'écho-endoscopie de contraste, grâce à une excellente sensibilité et une valeur prédictive négative obtenue sans perte exagérée de spécificité et à une bonne reproductibilité, est une méthode de caractérisation tissulaire incontestablement très intéressante dans la prise en charge diagnostique des masses solides du pancréas.

Conclusion

L'écho-endoscopie est indispensable au bilan diagnostique et d'extension d'un cancer du pancréas. La biopsie guidée par écho-endoscopie permet d'obtenir dans environ 90 % des cas une histologie nécessaire au traitement des tumeurs localement avancées. Les nouvelles technologies comme l'élastographie et l'écho-endoscopie de contraste permettront dans l'avenir de fournir des renseignements importants en cas de biopsie non conclusive mais aussi pour l'évaluation précoce des chimiothérapies ou des thérapies ciblées. •

M. Giovannini déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **van Gulik T, Reeders JW, Bosma A, et al.** Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. Gastrointest Endosc 1997;46: 417-23.
2. **Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al.** Pancreatic tumors: comparison of dual phase helical CT and endoscopic sonography. AJR Am J Roentgenol 1998;170:1315-22.
3. **Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA.** How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass? A meta-analysis and systematic review. Pancreas 2013;42:20-6.
4. **Mei M, Ni J, Liu D, Jin P, Sun L.** EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2013;77:578-89.
5. **Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, Caletti G.** Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:629-34.
6. **Kitano M, Kudo M, Yamao K, et al.** Characterisation of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. Am J Gastroenterol 2012;107:303-10.
7. **Gong T, Hu D, Zhu Q.** Contrast-enhanced EUS for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2012;76:301-9.

UNE SURVIE QUI NE DÉPASSE PAS 5 % À 5 ANS, AVEC PEU DE CANCERS RÉSÉCABLES, MAIS QUELQUES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES SE DESSINENT

Prise en charge des adénocarcinomes du pancréas localisés, localement avancés et métastatiques

Jean-Robert Delpero, Olivier Turrini, Jean-Luc Raoul
Institut Paoli-Calmettes, unité de chirurgie oncologique 1, 13273 Marseille Cedex 9, France
raouljl@ipc.unicancer.fr ; jrdelpero@icloud.com



L'adénocarcinome canalaire pancréatique, forme la plus fréquente des tumeurs malignes pancréatiques, est le plus souvent une maladie systémique au moment du diagnostic. Les taux annuels d'incidence et de mortalité sont très proches.[1] En France, l'incidence est proche de 8000 cas par an. Tous stades confondus, la survie ne dépasse pas 5 % à 5 ans. Cependant, 15 % environ des cancers du pancréas peuvent être réséqués, et une résection « à visée curative » (R0), suivie d'un traitement adjuvant, représente la seule possibilité d'offrir une survie prolongée et un espoir de guérison. On dispose aujourd'hui de recommandations nationales pour la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas.[2-4]

Des progrès thérapeutiques récents laissent entrevoir des améliorations : la mortalité des résections a significativement diminué ;[5] le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante postopératoire est démontré ;[6, 7] de réels progrès ont été réalisés en situation métastatique avec de nouveaux schémas de chimiothérapie ;[8, 9] en cas de cancer « localement avancé », une réévaluation après un traitement d'induction comportant une chimiothérapie ou une chimiothérapie suivie de radiochimiothérapie peut permettre d'envisager une « résection secondaire » chez 15 à 20 % des malades.[10, 11]

Nous ne décrirons pas ici les traitements symptomatiques (dérivations biliaires ou digestives) ou palliatifs (douleur, cachexie) qui sont envisagés par ailleurs.

Adénocarcinomes résécables

Opérabilité

L'âge « en soi » n'est plus une contre-indication à une résection pancréatique. Plusieurs publications l'ont montré, et une série récente issue du rapport de l'Association française de chirurgie (AFC 2004-2009 : 1 670 résections) a montré que la mortalité et la morbidité postopératoires, comme d'ailleurs les médianes de survie observées, étaient comparables avant et après 70 ans et 80 ans ; cependant, moins de malades âgés de plus de 80 ans recevaient un traitement adjuvant.[12] Dans toutes les études les malades « très âgés » sont à l'évidence sélectionnés.

Le score ASA donne une appréciation globale du risque opératoire. Les contre-indications cardiorespiratoires sont devenues exceptionnelles, mais les complications pulmonaires sont d'autant plus fréquentes que le patient est tabagique et/ou porteur d'une maladie bronchique préexistante. Une cirrhose (score B ou C de Child), ou une insuffisance rénale chronique sévère peuvent conduire à récuser une exérèse pancréatique pour cancer.[13] En cas de dénutrition sévère il est logique de surseoir à l'exérèse, de drainer la voie biliaire en cas d'ictère, et de recourir à une assistance nutritionnelle.[13]

La gestion de l'ictère, présent chez la majorité des patients ayant un cancer du pancréas céphalique, est un point fondamental. Le drainage biliaire préopératoire prothétique endoscopique (ou percutané), peut être responsable de complications immédiates (pancréatite aiguë) ; un essai randomisé a montré qu'il ne diminue pas le taux des complications postopératoires et augmente celui des complications infectieuses.[14] Le drainage biliaire n'est donc pas recommandé si le malade est opérable, sous réserve d'un délai acceptable entre le diagnostic et la résection et sauf cas particuliers (angiocholite spontanée [exceptionnelle dans les obstacles biliaires liés aux tumeurs céphaliques] ou hyperbilirubinémie majeure [≥ 300 µmol/l micro],[15] accompagnée d'un prurit sévère et souvent d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min/1,73m^2) et de troubles de la coagulation). En revanche, le drainage biliaire est indispensable lorsqu'un traitement néoadjuvant est envisagé ; il est alors assuré au mieux par une prothèse métallique courte.

Résécabilité

Avant toute exérèse pancréatique pour cancer, droite (duodéno-pancréatectomie céphalique [DPC]) ou gauche (spléno-pancréatectomie gauche [SPG]), la tomodensitométrie en mode spiralé multicoupe avec temps portal et artériel est l'examen de référence pour juger de la résécabilité d'un adénocarcinome pancréatique. L'axe veineux mésentérico-portal (perméabilité et altérations pariétales) et l'espace graisseux péri-artériel (artère mésentérique supérieure, tronc cœliaque, artère hépatique commune) doivent faire l'objet d'une étude approfondie (*v.* la communication de l'Académie nationale de chirurgie [ANC], *Traitement de l'adénome pancréatique* sur www.larevuedupraticien.fr) [fig. 1]. En effet, en l'absence d'extension métastatique, ce sont les rapports vasculaires de la tumeur qui permettent de distinguer

les cancers « clairement résécables » des formes « localement avancées ».[16, 17]

Il est classique de regrouper sous le terme de cancers « à la limite de la résécabilité » (ou *borderline*) une catégorie de tumeurs dont la résection est techniquement réalisable mais dont les mauvais résultats oncologiques justifient le recours à un traitement néoadjuvant. La définition exacte des cancers *borderline* reste discutée en dépit de deux consensus internationaux.[18, 19] Schématiquement il faut distinguer :

– **les tumeurs « clairement résécables » ;** le bilan morphologique ne montre aucune atteinte vasculaire, artérielle ou veineuse ; elles doivent être opérées d'emblée, sauf inclusion dans un essai prospectif randomisé dont l'un des bras comporte un traitement néoadjuvant (ce projet est inscrit au PHRC national soumis en 2014) ;

– **les tumeurs avec atteinte vasculaire limitée** qui peuvent réellement bénéficier d'un traitement d'induction avant toute tentative d'exérèse ;

– **les tumeurs « localement avancées »** qui s'accompagnent d'atteintes vasculaires circonférentielles et dont les chances de résection « secondaire » sont très minces.

Exploration peropératoire et résection

La découverte peropératoire de contre-indications formelles à l'exérèse, malgré les progrès de l'imagerie, concerne encore 10 à 15 % des malades dont la tumeur était jugée initialement « clairement résécable » ;[20] il peut s'agir de petite(s) métastase(s) hépatique(s) périphérique(s) sous-capsulaire(s), d'une carcinose à « petit(s) grain(s) », d'adénopathie(s) lombo-aortique(s), en particulier au niveau de la veine rénale gauche,[21] d'une extension tumorale macroscopique à la gaine de l'artère mésentérique supérieure (observée plus souvent pour les tumeurs développées aux dépens du crochet pancréatique qui infiltrent la racine du mésentère). Ce pourcentage augmente (25 %) lorsque la tumeur initiale était jugée de résécabilité douteuse ;[20] dans ces

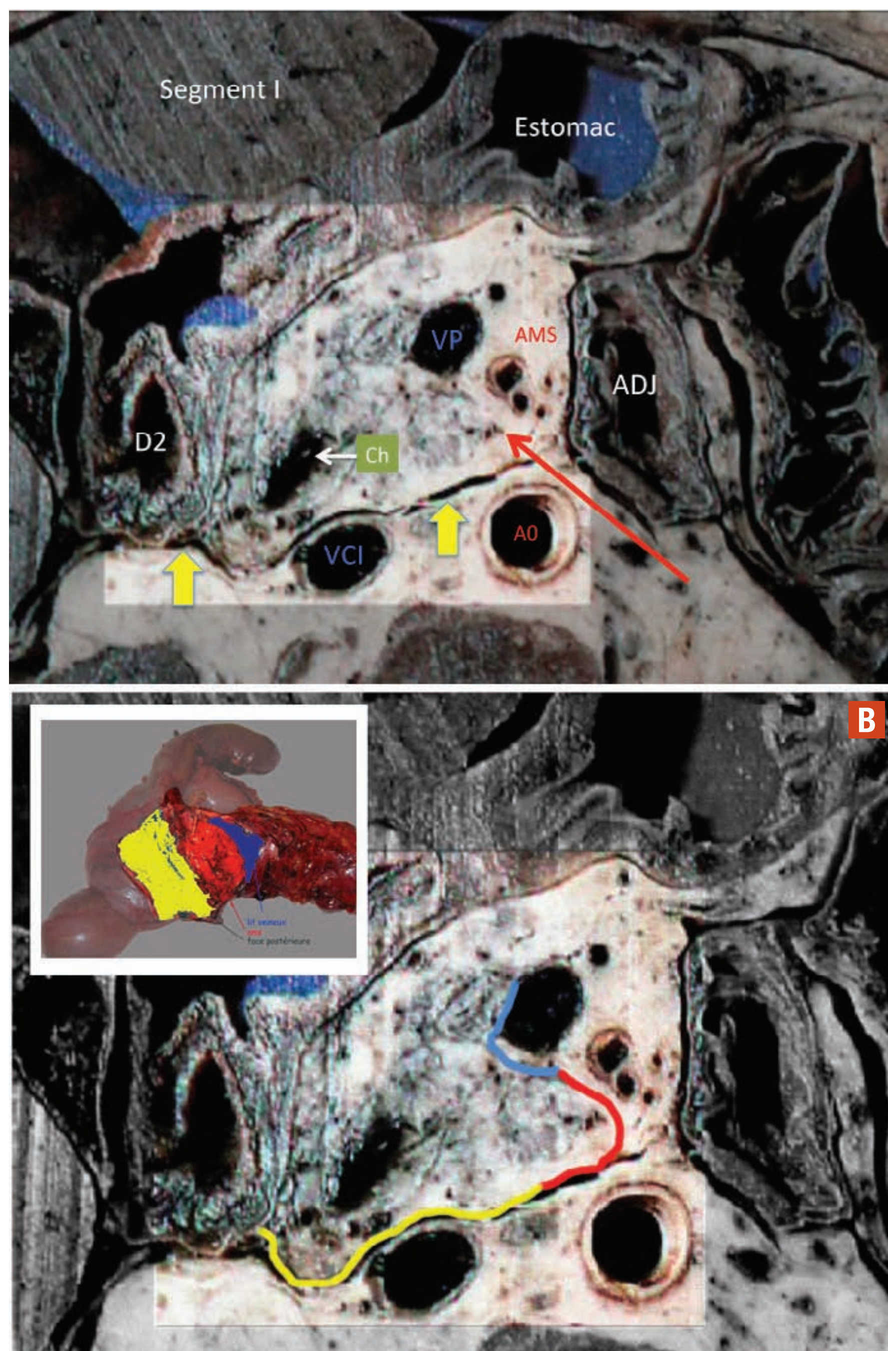


FIGURE 1 Coupe anatomique montrant les rapports du pancréas céphalique avec l'axe veineux mésentérico-portal (VP) et l'artère mésentérique supérieure (AMS).
A) La flèche rouge montre le prolongement pancréatique rétroportal séparé de l'axe artériel par un espace graisseux. Les flèches jaunes montrent le plan d'accolement postérieur du bloc duodéno-pancréatique (fascia de Treitz).
B) Coupe anatomique montrant les marges de résection de la duodéno-pancréatectomie céphalique : les marges vasculaires « veineuse » (bleue) et « artérielle » (rouge), sont les plus importantes. La marge « postérieure » correspond au fascia d'accolement postérieur du bloc duodéno-pancréatique (jaune). En cartouche, une pièce opératoire dont les marges sont encrées avec les mêmes couleurs.
ADJ : angle duodéno-jéjunal ; **AO :** aorte ; **Ch :** canal cholédoque intrapancréatique ; **D2 :** 2e duodénum ; **VCI :** veine cave inférieure.

cas, une laparoscopie première peut se justifier. Elle est d'ailleurs recommandée dans les adénocarcinomes du pancréas gauche dont le taux de résécabilité est plus faible.[2-4]

Le pancréas céphalique est concerné dans 95 % des exérèses pancréatiques pour cancer. La DPC, avec ou sans conservation pylorique, comporte par définition deux sections digestives (gastrique ou duodénale en amont, et jéjunale en aval), la section de l'isthme pancréatique, dont l'analyse histologique extemporané est systématique, et la section de la voie biliaire principale. Sur le plan anatomique, la limite de la DPC conventionnelle est le bord droit de l'artère mésentérique supérieure (fig. 2) ; l'exérèse doit emporter la totalité de la « lame rétroportale » pour diminuer le taux de marges positives et augmenter le contrôle local ; la lymphadénectomie « régionale » doit fournir au moins 10 ganglions ; la lymphadénectomie « étendue » aux relais distaux aortico-caves n'est pas recommandée ; elle est la cause principale du risque de diarrhée postopératoire invalidante liée à la squelettisation du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure, et elle n'améliore pas la survie. L'abord premier de l'artère mésentérique supérieure permet d'éviter la « constatation » d'une exérèse palliative en fin de procédure. Par ailleurs, il facilite la résection vasculaire en cas d'atteinte veineuse, et permet de réduire le risque de lésion d'une artère hépatique droite née de l'artère mésentérique supérieure. La pièce opératoire doit être orientée, les marges encrées, et, en cas de résection veineuse, la veine doit être repérée.[2-4, 22]

Le rétablissement des continuités digestives après DPC comporte trois anastomoses : a) une anastomose pancréato-digestive, pancréato-jéjunale ou pancréato-gastrique, c'est l'anastomose « à risque » mais il n'y a pas de données factuelles pour recommander l'une ou l'autre ; b) une anastomose bilio-digestive, hépatico-jéjunale ; c) une anastomose gastro-jéjunale ou duodéno-jéjunale si le pylore est conservé. L'anastomose

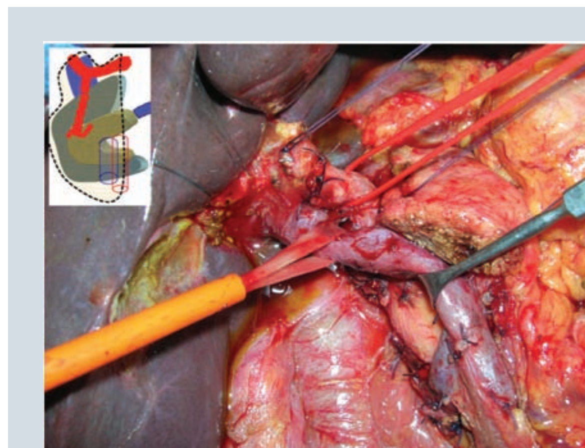


FIGURE 2

Duodénopancréatectomie céphalique : vue opératoire en fin d'exérèse.
L'axe veineux mésentérico-portal (dont on voit en bas les racines jéjunale et iléo-colique) est récliné pour montrer la dissection de l'hémi-circonférence droite de l'artère mésentérique supérieure. Les limites de la lymphadénectomie régionale sont représentées en cartouche.

pancréato-gastrique est préférée par certains en raison de l'effet inhibiteur de l'acidité gastrique sur les enzymes pancréatiques qui limiterait la gravité des fistules anastomotiques et faciliterait leur prise en charge ; cependant, l'anastomose pancréato-jéjunale est la plus utilisée.[5]

En cas d'envahissement de l'espace graisseux péri-artériel et d'extension aux gaines artérielles, l'exérèse pancréatique est contre-indiquée (au moins d'emblée), en raison de la morbi-mortalité et des mauvais résultats carcinologiques.[2-4, 16, 17, 23]

En cas d'envahissement veineux mésentérico-portal, il est classique de considérer que lorsque l'extension ne dépasse pas l'hémi-circonférence de l'axe veineux (≤ 180°) et que les convergences veineuses mésentériques sont « libres », une exérèse élargie à l'axe veineux, peut offrir des chances de survie prolongée, si elle est R0 ; plusieurs études monocentriques ont rapporté des résultats oncologiques acceptables au prix d'une mortalité et d'une morbidité comparables aux résections standard.[4] Cependant, plusieurs revues systématiques et méta-analyses récentes rapportent des résultats divergents et des études portant sur de larges cohortes de patients (dont le rapport de l'AFC qui colligeait près de 30 % de résections veineuses) montrent que les résultats des duodéno-pancréatectomies céphaliques avec résection veineuse sont moins bons que ceux observés après résection « standard ».[24] Ces études suggèrent que l'atteinte de l'axe veineux, qui est considérée par certains auteurs comme un problème « anatomique » lié au hasard de la topographie tumorale, témoigne de l'agressivité tumorale. D'ailleurs un consensus d'experts publié en 2009 a recommandé le recours à un traitement néoadjuvant lorsque l'imagerie préopératoire permettait de suspecter une atteinte veineuse,[25] et l'étude française rétrospective (AFC 2010, *v.* supplément numérique) a montré que les résections veineuses exposaient à un risque élevé de résection non radicale et donnaient des résultats plus mauvais en termes de survie que ceux des résections standard, y compris chez les malades dont la résection était R0 et même R0N0.[24] Ainsi, en cas d'atteinte veineuse limitée à l'hémi-circonférence droite de l'axe veineux, un traitement néoadjuvant paraît aujourd'hui logique. Une telle stratégie présente plusieurs avantages : elle permet d'identifier les patients qui développeront rapidement des métastases ; elle peut permettre d'augmenter le taux de résections R0 ; elle semble supérieure en termes de coût-efficacité ; et elle est suggérée par les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network*.[26]

L'amélioration attendue des résultats peut l'emporter sur le risque de sur-traitement des patients dont l'analyse histologique

de la pièce opératoire montrera seulement une atteinte « inflammatoire » de l'axe veineux (20-30 %). Les mérites respectifs de la chimio- et de la radiothérapie dans cette approche stratégique doivent faire l'objet d'études prospectives.

Les exérèses gauches pour cancer du pancréas sont réalisées pour traiter les tumeurs situées à gauche de l'axe veineux mésentérico-portal.

L'exérèse standard est une SPG avec ligature à l'origine de l'artère splénique, section de la veine splénique à sa terminaison, et splénectomie, ce qui permet le curage des relais ganglionnaires situés autour de l'artère splénique et dans le hile de la rate ; 40 % des exérèses nécessitent un élargissement à un ou plusieurs organes de voisinage[5, 27] (*v.* communication ANC). En revanche, les résections veineuses mésentérico-portales sont rares (10 %) et l'exérèse du tronc cœliaque peut être exceptionnellement indiquée après un traitement d'induction (l'artère gastroduodénale revascularise alors « à contre-courant » l'artère hépatique par l'intermédiaire des artères pancréatico-duodénales nées de l'artère mésentérique supérieure) (fig. 3). Enfin, la splénectomie justifie une vaccination prophylactique antipneumococcique polyvalente et antiméningococcique, 3 semaines avant l'intervention ou plus de 10 jours après.

La mortalité postopératoire des résections pancréatiques pour cancer a diminué significativement. Depuis 20 ans, elle est inférieure à 5 % dans les centres spécialisés (1-4 %). Dans le rapport multicentrique de l'AFC (2010), la mortalité à 30 jours était de 3,3 % alors qu'elle était de 9 % en 1990 (et de 14 % après 70 ans) [rapport de M. Huguier et H. Baumel]. La mortalité était de 3,9 % après DPC et 0,7 % après SPG.[5, 27] En cas de résection veineuse au cours des duodéno-pancréatectomies céphaliques, la mortalité n'était pas significativement différente (5 %) de celle observée après résection « standard » (3 %), et strictement identique dans les centres à haut volume.[24] Comme pour d'autres procédures majeures, de nombreux travaux ont montré que le taux de mortalité après pancréatectomie pour cancer était lié au volume d'activité.[28, 29]

La morbidité postopératoire reste élevée puisqu'elle concerne, toutes causes confondues, un opéré sur deux. Les complications sévères (Clavien-Dindo grade III-IV)[30] concernent 20 % des malades.

Après DPC, la prévalence des fistules pancréatiques après résection des adénocarcinomes est inférieure à celle observée dans d'autres pathologies pancréatiques ou péri-ampullaires bénignes ou malignes. En effet, la survenue d'une fistule est corrélée à la consistance du parenchyme pancréatique et au diamètre du canal pancréatique principal ; or les adénocarcinomes céphaliques induisent le plus souvent une sténose canalaire et une pancréatite d'amont qui provoquent une fibrose pancréatique (qui induit une diminution du débit du suc pancréatique) et une dilatation canalaire : l'anastomose pancréato-digestive est alors plus simple et plus fiable ; dans ces cas, le taux de fistules pancréatiques n'excède pas 5 à 10 %, et il est de 2 à 3 % dans certains centres spécialisés.[5] Les fistules sont le plus souvent « bénignes », sans traduction clinique, elles s'extériorisent par le drainage et se tarissent spontanément. Dans 10 % des cas elles peuvent être responsables de collections abcédées, d'hémorragies par érosion artérielle et sont la première cause de mortalité après DPC. En cas de complication hémorragique et/ou septique sévère induite par une fistule pancréatique, une réintervention précoce peut être nécessaire et conduire à une totalisation de la pancréatectomie.

Les troubles de l'évacuation gastrique surviennent chez 15 à 30 % des malades ; ils prolongent l'hospitalisation mais ils régressent habituellement de façon spontanée.

Après SPG, la morbidité postopératoire est essentiellement liée aux fistules du moignon pancréatique, dont le taux paraît souvent sous-estimé dans la littérature (5-35 %)[5]. L'élargissement « de nécessité » aux organes de voisinage est un facteur significatif de complications[27]. Les collections abcédées et les hémorragies représentent 8 à 10 % des complications[5].

Après DPC ou SPG, un diabète *de novo* apparaît chez près de 20 % des malades.[13] L'aggravation du diabète à distance de la résection doit faire craindre une récidive.

Quelle que soit l'exérèse, la prise en charge précoce et adaptée des complications tient à l'expérience de l'équipe chirurgicale mais aussi à l'environnement médical et radiologique interventionnel qui explique la réduction du taux des réinterventions, de la durée d'hospitalisation postopératoire, du coût et *in fine* celle de la mortalité post-opératoire.[28, 29]

Survie et facteurs pronostiques

Les taux de survie qui suivent sont ceux observés dans l'enquête nationale conduite sous l'égide de l'AFC.[5, 12, 24, 27] Les survies se sont améliorées depuis 20 ans ; en effet, pour l'ensemble des exérèses, la médiane de survie depuis le rapport de 1990 (rapport de M. Huguier et H. Baumel) est passée de 11 mois à 27 mois et la survie à 3 ans de 20 % à 42 %. En 2010, la survie globale après DPC était de 41 % à 3 ans. La survie était améliorée lorsque les malades recevaient un traitement adjuvant (28 mois *vs* 20 mois ; p < 0,001). En cas de résection veineuse, les survies médiane et globale à 3 ans étaient de 21 mois et 31 % (*vs* 29 mois et 44 % après résection standard (p : 0,0002) ; chez ces malades, un traitement néoadjuvant améliorait la survie (odds ratio [OR] : 0,52 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,29-0,94 ; p : 0,031) : il réduisait significativement les taux de résections R1 (29 *vs* 43 %, p : 0,05) et de N+ (55 *vs* 83 %, p : 0,0001) et il divisait par 2 le taux d'envahissement histologique de la veine.[24] La survie globale après SPG était de 45 % à 3 ans et 29,5 % à 5 ans ; la survie médiane était de 35 mois (IC à 95 % : 29,5-40,5).[27] Les survies après SPG étaient plus élevées qu'attendues, probablement du fait de la sélection des indications de

résection et d'un taux d'envahissement ganglionnaire plus faible que pour les DPC (37,5 *vs* 70 % ; p < 0,01).[5] Après DPC et SPG, les survies sans récidives étaient de moitié inférieure aux survies globales. Les taux de rechute locorégionale isolée (30-40 %) et de rechute métastatique restent très élevés ; 40 % des rechutes surviennent dans les 6 mois et 60 à 80 % dans les 12 mois qui suivent l'exérèse. Par ailleurs, une étude a montré que près de 75 % des malades dont la survie dépasse la 5e année ont une rechute tardive ou un second cancer.[31]

Facteurs pronostiques histopathologiques

La survie après résection est directement liée au stade de la maladie. Deux facteurs pronostiques majeurs sont mis en évidence par les études multivariées : l'envahissement ganglionnaire (et le ratio N+/N), et le caractère complet de la résection (R0) ; 70 % des malades ont un envahissement ganglionnaire (corrélé au diamètre tumoral), et 70 à 80 % des malades qui ont eu une résection curative ont des marges de résection positives lorsque l'examen histopathologique de la pièce opératoire est « standardisé » (pièces encrées – marges de 1 mm ; fig. 1) [*v.* communication ANC] ![32] Les autres facteurs sont la différenciation de la tumeur, les emboles tumoraux périnerveux et vasculaires, et en cas de résection veineuse, l'envahissement histologique de la veine (mais l'adhérence est seulement « inflammatoire » dans 30 à 50 % des cas) ; la « pénétrance » tumorale dans la paroi vasculaire (de l'adventice à la lumière de la veine) est corrélée au pronostic.[24]

Autres facteurs pronostiques

La sévérité de l'ictère,[15] les pertes sanguines et les quantités transfusionnelles peropératoires, les complications postopératoires sévères, l'absence de traitement adjuvant qui concerne 30 % des malades, sont des facteurs pronostiques péjoratifs.[5] Le rapport de l'AFC a montré que la résection veineuse d'emblée est un facteur pronostique péjoratif indépendant (OR : 1,78 ; IC à 95 % : 1,29-2,46] ; p : 0,0004).[24] Un taux de Ca 19-9 indétectable



Spléno-pancréatectomie gauche élargie à l'estomac (gastrectomie totale de nécessité) à l'angle colique gauche, au rein et la surrénale.

Exérèse du tronc cœlique

1. Segment I du foie
2. Moignon duodénal
3. Œsophage abdominal (avant anastomose œso-jéjunale)
4. Veine porte
5. Section pancréatique
6. Section de la veine splénique
7. Veine mésentérique supérieure
8. Pilier gauche du diaphragme
9. Moignon du tronc coeliaque
10. Artère mésentérique supérieure
11. Aorte
12. Moignon de l'artère rénale gauche
13. Loge rénale

FIGURE 3 Exérèse multiviscérale pour cancer du pancréas gauche, avec résection du tronc cœliaque.

ou normal serait de bon pronostic (sauf groupe sanguin Lewis négatif). De nombreuses études ont été consacrées à l'impact pronostique de mutations géniques étudiées sur les pièces de résection : la perte de l'expression de la molécule DPC4/Smad4 serait corrélée à un stade plus précoce, un taux de résécabilité significativement plus élevé et une survie plus longue après résection, mais cette valeur pronostique reste discutée.[33, 35]

Traitement adjuvant

Deux schémas de chimiothérapie, la gemcitabine en monothérapie et l'association 5-fluoro-uracile-acide folinique ont permis une amélioration significative de la survie avec une équivalence de résultats pour ces deux protocoles.[6, 7] Un premier essai randomisé a montré le bénéfice d'une chimiothérapie postopératoire avec un schéma qui peut paraître aujourd'hui non optimal (5-FU/acide folinique).[6] La médiane de survie était de 19,7 mois pour les 238 malades qui avaient reçu le traitement (*vs* 14 mois pour les 235 malades qui ne l'avaient pas reçu). Cet essai a eu un impact sur les pratiques et il a servi de base à l'élaboration d'autres essais thérapeutiques. Six mois de traitement par gemcitabine font passer la survie sans progression de 6,7 à 13 mois ; le bénéfice en survie médiane est plus faible (amélioration significative de 20,2 mois à 22,8 mois) mais correspond à un doublement de la survie à 5 ans, de 10,4 % en cas de surveillance simple à 20,7 % dans le bras traité.[7] Le bénéfice est retrouvé, que les tumeurs soient N0 ou N+ et que la résection soit R0 ou R1. L'importance de ce bénéfice et la bonne tolérance de ces traitements font qu'il doit être proposé systématiquement. Cependant, 30 % environ des malades ne reçoivent pas le traitement en raison de complications postopératoires.[5] Pourtant, une publication récente a montré que le fait de recevoir la totalité d'un traitement adjuvant est plus important que le délai dans lequel il est réalisé.[36] Actuellement une étude menée par l'intergroupe français PRODIGE compare, en situation adjuvante postopératoire, un traitement par gemcitabine à une trithérapie très efficace en situation métastatique, le FOLFIRINOX ;[8] dans d'autres études en cours, le bras expérimental utilise le nab-paclitaxel (paclitaxel enveloppé dans de l'albumine) dont l'efficacité supérieure à la gemcitabine (Gemzar) a été récemment démontrée en situation palliative.[9]

Traitement néoadjuvant pour les adénocarcinomes « clairement » résécables ?

Il n'y a pas d'essai thérapeutique qui

permette aujourd'hui de recommander un traitement néoadjuvant lorsqu'un adénocarcinome pancréatique est jugé « clairement » résécable, bien que plusieurs essais de phase II aient montré que la radiochimiothérapie préopératoire a un effet de *downstaging* tumoral chez 15 à 45 % des malades et permet un meilleur contrôle locorégional puisque le taux de « marges positives » est plus faible sur les pièces de résection.[37] Malgré la nécessité de drainer les voies biliaires en cas d'ictère, la mortalité et la morbidité postopératoires sont comparables et les médianes de survie publiées varient de 15 à 32 mois, sans doute en partie du fait de la sélection des patients induite par la durée du traitement : 15 à 25 % progressent avant l'intervention et ont des métastases hépatiques ou une carcinose péritonéale qui contre-indiquent la résection.[37]

Adénocarcinomes localement avancés non métastatiques

Leur traitement est en évolution. La place de la radio-chimiothérapie, établie longtemps comme un standard, est actuellement rediscutée.[38-40] Deux études randomisées françaises successives ont jeté le doute sur le bienfondé de cette approche. La première a comparé une radiochimiothérapie (60 Gy, 5-FU + cisplatine) puis de la gemcitabine, à de la gemcitabine seule. De façon étonnante, la survie médiane était meilleure dans le bras gemcitabine (13 *vs* 8,6 mois). Plus récemment, l'étude LAP 07 a randomisé, chez les patients n'ayant pas de métastases et après 4 mois de chimiothérapie (gemcitabine avec ou sans erlotinib) : une radiochimiothérapie avec capécitabine ou la poursuite de la gemcitabine. L'étude a été close aux inclusions de façon prématurée en raison de l'absence de bénéfice de la radiochimiothérapie. Les médianes de survie étaient identiques (proches de 16 mois). Aucune différence significative de survie globale n'a été mise en évidence entre le bras « poursuite » de la chimiothérapie et le bras radiochimiothérapie. Il n'y avait pas non plus de différence en termes de survie sans progression (11,8 *vs* 12,5 mois). Concernant l'erlotinib, aucune efficacité n'a été observée en termes de survie globale et de survie sans progression (9,3 *vs* 10,7 mois). En revanche, les toxicités de haut grade étaient majorées par l'ajout de l'erlotinib à la gemcitabine (anémie, neutropénie fébrile, diarrhée, rash acnéiforme). Des études complémentaires sont en cours pour tenter de déterminer si un sous-groupe de patients peut bénéficier de la radiochimiothérapie, mais dans l'immédiat l'intérêt d'une radiochimiothérapie de « clôture » chez les patients stabilisés après 4 mois par la gemcitabine n'est pas démontré. Les deux stratégies restent possibles. Cependant, malgré sa bonne tolérance, la radiochimiothérapie de « clôture » ne peut plus être recommandée de façon systématique et ne peut plus se discuter que chez les patients stabilisés après quelques mois de chimiothérapie.

Des « résections secondaires » ont pu être réalisées après un traitement d'induction (chimiothérapie ou chimiothérapie/radiochimiothérapie), chez des malades sélectionnés, porteurs de tumeurs *borderline* ou « localement avancées ». Chez ces malades très sélectionnés, les résultats étaient au moins équivalents à ceux observés chez les malades ayant des tumeurs jugées résécables d'emblée. Une étude française multicentrique récente (AGEO/FRENCH), qui a inclus 80 malades ayant des tumeurs jugées *borderline* ou « localement avancées », a montré un taux de résécabilité secondaire de près de 90 % après une chimiothérapie d'induction par Folfirinox suivie (65 %) ou non (35 %) d'une radiochimiothérapie ; il y avait 15 % de réponses histologiques complètes ; la survie globale depuis le diagnostic était de 69 % à 3 ans et la survie sans récidive après la chirurgie était de 17,7 mois [Pietrasz D, Wagner M, Sa Cunha A et al. Soumis aux JFHOD 2015. Résumé 009098].[41]

Adénocarcinomes métastatiques

Malheureusement ce sont les formes les plus fréquentes (60-70 % des cas). Le traitement comporte une chimiothérapie, qui peut améliorer le pronostic et la qualité de vie, mais également un support psychologique et des soins de confort en raison des douleurs fréquentes et des atteintes biliaires ou digestives qui peuvent nécessiter des traitements spécifiques, notamment des dérivations endoscopiques.[2-4] Jusqu'à une date récente, la seule chimiothérapie « standard » était la gemcitabine. Ce traitement, bien toléré chez la majorité des malades (malgré quelques troubles hématologiques, œdèmes et diarrhées…), est peu efficace puisque le taux de réponse est inférieur à 10 % ; le bénéfice en termes de survie est très faible puisqu'il excède à peine 1 mois par rapport à du 5-FU hebdomadaire ! (5,7 *vs* 4,4 mois) ; en revanche, un certain bénéfice clinique a été démontré (amélioration de l'état général, diminution des douleurs, prise de poids).[42] Les tentatives d'amélioration de l'efficacité de la gemcitabine par l'association à diverses chimiothérapies ou thérapies ciblées ont toutes échoué. D'autres options ont donc été développées. La première a été une polychimiothérapie lourde qui associe les principales molécules de cancérologie digestive : 5-FU, oxaliplatine et irinotécan (Folfirinox). Comparé à la gemcitabine, ce schéma thérapeutique améliore significativement la survie médiane (11,1 *vs* 6,8 mois), la survie sans progression et le taux de réponse tumorale.[8] Malgré plus d'effets indésirables (hématologiques, fièvre, diarrhées, neuropathie transitoire…), il retarde significativement la dégradation de l'état général. Ce traitement lourd est limité aux patients en bon état général, âgés de 75 ans au plus, qui ont peu d'anomalies biologiques et notamment une bilirubinémie normale (en raison des effets de l'irinotécan). Plus récemment, l'association nab-paclitaxel et gemcitabine a démontré une amélioration significative de la survie médiane (8,5 *vs* 6,7 mois) et du taux de réponse tumorale (23 %) par rapport à la gemcitabine seule.[9] Le mécanisme d'action de ce schéma thérapeutique ouvre des

perspectives nouvelles car la molécule agit en diminuant le stroma fibreux qui est une composante essentielle et majoritaire de la tumeur pancréatique, en améliorant par voie de conséquence la vascularisation de la tumeur et donc la pénétration des médicaments. La tolérance semble meilleure que celle du Folfirinox et ce traitement, qui reste limité aux patients en bon état général ayant une biologie normale (y compris le taux de bilirubine qui doit être strictement normal) a pu être donné à des patients de plus de 75 ans. Il est très probable que le nab-paclitaxel puisse être associé avec d'autres schémas de chimiothérapie plus efficaces, ce qui ouvre d'intéressantes perspectives. La possibilité d'utiliser plusieurs armes va probablement ouvrir la porte à des études de stratégie.

À l'heure actuelle, devant un cancer du pancréas métastatique, chez un patient jeune, en parfait état général, sans anomalies biologiques majeures, le schéma de référence en première ligne est le Folfirinox. Chez les patients plus âgés, encore en bon état général, l'association nab-paclitaxel et gemcitabine est certainement le meilleur choix. Chez les patients âgés, ou dont l'état général est dégradé, la gemcitabine reste indiquée.

Conclusion

La résection chirurgicale reste, malgré ses résultats décevants, le traitement de référence des adénocarcinomes pancréatiques. Depuis 20 ans, les survies après résection curative ont progressé. Le taux des exérèses palliatives (comme celui des dérivations palliatives) a diminué. Les raisons de cette amélioration sont multifactorielles. La diminution de la mortalité opératoire n'est pas la seule raison ; l'évaluation de la résécabilité a progressé grâce aux progrès de l'imagerie ; la chimiothérapie adjuvante a fait la preuve de son efficacité. Il reste à l'optimiser et à démontrer l'efficacité ou non d'un traitement néoadjuvant par des essais contrôlés. Les cancers localement avancés et métastatiques sont encore, et de loin, les plus nombreux. Les progrès viendront probablement de la recherche fondamentale, de nouvelles stratégies diagnostiques qui permettront un diagnostic plus précoce, et des stratégies de traitements combinés.[43] C'est pourquoi il est urgent de promouvoir les essais thérapeutiques qui concernent le cancer du pancréas, y compris lorsqu'il est jugé résécable.[44] •

J.-R. Delpero déclare intervenir ponctuellement pour les entreprises J and J (États-Unis), Celgène et Leo.
J.-L. Raoul déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
O. Turrini n'a pas transmis de déclaration d'intérêts.

RÉSUMÉ **Prise en charge des adénocarcinomes du pancréas localisés, localement avancés et métastatiques**

L'adénocarcinome pancréatique canalaire représente 90 % des tumeurs malignes du pancréas. Son pronostic reste très sombre car la maladie est le plus souvent métastatique au moment du diagnostic. Tous stades confondus, la survie n'excède pas 5 % à 5 ans. Cependant, environ 15 % des malades peuvent bénéficier d'une résection curative qui est aujourd'hui la seule chance de survie prolongée ou de guérison. La mortalité postopératoire a diminué et le bénéfice d'une chimiothérapie postopératoire a été clairement démontré. Des progrès significatifs ont été réalisés dans le cadre de la chimiothérapie palliative avec la combinaison de certains médicaments (FOLFIRINOX [acide folinique, 5-fluorouracil, irinotécan et oxaliplatine] ; association gemcitabine/nabpaclitaxel) lorsque le statut clinique du malade permet de les utiliser. La place de la radiothérapie reste controversée.

SUMMARY **Management of localized, locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma**

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), which accounts for more than 90% of all pancreatic tumours, is a devastating malignancy. The prognosis is extremely poor because PDAC is usually a systemic disease at diagnosis. All stages, the survival does not exceed 5% at 5 years. However 15% of PDAC can be resected and today a margin-negative resection followed by adjuvant chemotherapy remains the only potential for a prolonged survival. Postoperative mortality had significantly decreased and the benefit of postoperative adjuvant chemotherapy has been clearly shown. Substantial progress has been made in the field of palliative chemotherapy by introducing new chemotherapy regimens (FOLFIRINOX [folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin] and gemcitabine/nab-paclitaxel), when the patient's performance status allows the use of these drugs. The role of radiation therapy remains controversial.

RÉFÉRENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012 : estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at : http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Thésaurus de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie. http://www.snfge.org/content/9-cancer-du-pancreas
3. Recommandations de la Haute Autorité de santé. Guide ALD n°30 - Cancer du pancréas. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1005133/fr/ald-n-30-cancer-du-pancreas
4. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD) et de l'Association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique (ACHBT). Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales. http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-digestifs
5. Delpero JR, Paye F, Bachellier Ph, Boher JM. Cancer du pancréas. Monographies de l'Association Française de Chirurgie. Rapport présenté au 112e Congrès français de chirurgie. Paris, 6-8 octobre 2010. Wolters Kluwer France, 2010.
6. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2001;358:1576-85.
7. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer. The CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013;310:1473-81.
8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Folfirinox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.

N Engl J Med 2011;364:1817-25.
9. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-Paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-703.
10. Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. J Am Coll Surg 2005;201:359-65.
11. Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, et al. Neoadjuvant chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for initially locally advanced head pancreatic adenocarcinoma. Eur J Surg Oncol 2009;35:1306-11.
12. Turrini O, Paye F, Bachellier P, et al. Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. Eur J Surg Oncol 2013;39:171-8.
13. Delpero JR. La chirurgie pancréatique: une évaluation et une prise en charge nécessairement multidisciplinaires. Hépato Gastro Oncol Dig 2013;20:376-81.
14. Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Engl J Med 2010;362:129-37.
15. Sauvanet A, Bachellier P, Paye F, et al. Un ictère intense et une fonction rénale anormale augmentent le risque de complications sévères et diminuent la survie après duodéno-pancréatectomie pour adénocarcinome. 8e Congrès francophone de chirurgie digestive et hépato-biliaire. Résumé. http://www.chirurgie-viscerale.org/rc/org/chirurgie-viscerale/htm/Article/2013/20130107-170822-361/src/htm_fullText/fr/Livre%20RESUMES%20 2012-SFCD-ACHBT.pdf
16. Sauvanet A. Chirurgie pancréatique : une littérature de plus en plus précise sur les indications et complications. Hépato Gastro Oncol Dig 2013;20:370-5.
17. http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/resection-des-adenocarcinomes-pancreatiques-les-limites-du-raisonnable/
18. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727-33.
19. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer. A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery 2014;155:977-88.
20. Maire F, Sauvanet A, Trivin F, et al. Staging of pancreatic head adenocarcinoma with spiral CT and endoscopic ultrasonography: an indirect evaluation of the usefulness of laparoscopy. Pancreatology 2004;4:436-40.
21. Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, et al. Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma., Br J Surg 2014;101:530-8.
22. Delpero JR. Exérèse de la « lame rétroportale », étendue du curage lymphatique et résection veineuse mésentéricoporte. In:Lacaine F, Sauvanet A. Chirurgie du pancréas et de la rate. Paris: Elsevier Masson,2009:31-9.
23. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2011;254:882-93.
24. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is upfront synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the “Association française de chirurgie”. Ann Surg Oncol 2015. Feb 10 Online first.
25. Abrams RA, Lowy AM, O’Reilly EM, et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1751-6.
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Avalaible at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp.
27. Paye F, Lupinacci R, Micelli R, et al. Reassessment of distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodality treatment: a western multicenter retrospective study. Br J Surg ; in press.
28. Gooiker GA, van Gijn W, Wouters MW, et al. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. Br J Surg 2011;98:485-94.
29. Pecorelli N, Balzano G, Capretti G, et al. Effect of surgeon volume on outcome following pancreaticoduodenectomy in a high-volume hospital. J Gastrointest Surg 2012;16:518-23.
30. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240:205-13.
31. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. Ann Surg 1996;223:273-9.
32. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. HPB (Oxford) 2014;16:20-33.
33. Bachet JB, Maréchal R, Demetter P, et al. Contribution of CXCR4 and SMAD4 in predicting disease progression pattern and benefit from adjuvant chemotherapy in resected pancreatic adenocarcinoma. Ann Oncol 2012;23:2327-35.
34. Oshima M, Okano K, Muraki S, et al. Immunohistochemically detected expression of 3 major genes (CDKN2A/p16, TP53, and SMAD4/DPC4) strongly predicts survival in patients with resectable pancreatic cancer. Ann Surg 2013;258:336-46.
35. Winter JM, Tang LH, Klimstra DS, et al. Failure patterns in resected pancreas adenocarcinoma: lack of predicted benefit to SMAD4 expression. Ann Surg 2013;258:331-5.
36. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. J Clin Oncol 2014;32:504-12.
37. Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med 2010;7:e1000267.
38. Huguet F, Andre T, Hammel P, et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and phase III studies. J Clin Oncol 2007;25:326-31.
39. Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al. Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. J Clin Oncol 2009;27:2269-77.
40. Pietrasz D, Wagner M, Sa Cunha A et al. Soumis aux JFHOD 2015. Résumé 009098
41. Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, et al. Essai LAP 07 : la radiochimiothérapie de clôture et l’erlotinib ont-ils leur place dans le traitement des cancers localement avancés? P. Hammel, Huguet F, Van Laethem JL et al. LBA 4003. http://www.ffcd.fr/DOC/LETTRE/Lettre_Aout2013.pdf
42. Burris H, Moore M, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;6:2403-13.
43. Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, et al. Adressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes. Pancreatology 2015;15:8-18.
44. Van Laethem JL, Verslype C, Iovanna JL, et al. New strategies and designs in pancreatic cancer research: consensus guidelines report from a European expert panel. Ann Oncol 2012;23:570-6.

SOINS DE SUPPORT ET DÉMARCHE PALLIATIVE DOIVENT ÊTRE MIS EN PLACE PRÉCOCEMENT

Soins de support dans les adénocarcinomes du pancréas

Géraldine Capodano
Institut Paoli-Calmettes, 13273 Marseille Cedex 9, France.
capodanog@ipc.unicancer.fr

Le cancer du pancréas est l'un des cancers les plus agressifs. Il est la 4e cause de décès par cancer en Europe. La survie tous stades confondus n'excède pas 5 % à 5 ans.[1] La résection chirurgicale est le meilleur espoir de guérison, mais peu de tumeurs sont résécables du fait d'une maladie avancée au moment du diagnostic.

De nombreux symptômes réfractaires directement imputables à la maladie sont souvent présents au moment du diagnostic ; ils doivent être recherchés minutieusement et soulagés par une prise en charge adaptée. Ainsi, des soins de support et une démarche palliative multidisciplinaire doivent être mis en place précocement afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

Le cancer du pancréas est une pathologie qui s'est bien prêtée aux essais comparant les soins palliatifs aux traitements spécifiques. Tout à fait paradoxalement, il s'agit d'une des tumeurs pour lesquelles le bénéfice de la chimiothérapie est le plus solidement démontré, tant en ce qui concerne la qualité de vie que la survie. Toutefois, ces chimiothérapies ne se substituent pas à la démarche d'accompagnement et aux soins palliatifs.

Prise en charge nutritionnelle

La dénutrition et ses conséquences

L'anorexie est un symptôme très fréquent et la cachexie est observée dans 80 % des cas au moment du diagnostic de cancer du pancréas.[2] Les répercussions de la dénutrition sont multiples (en termes de qualité de vie, de bien-être psychologique, d'image corporelle, de moindre efficacité des traitements et d'augmentation des complications notamment infectieuses).[3]

L'anorexie et l'amaigrissement qui s'en suit sont les manifestations les plus évidentes d'un syndrome de dénutrition complexe qui s'associe à une profonde asthénie. La physiopathologie de l'anorexie reste peu claire. L'hypothèse communément admise aujourd'hui est celle du rôle direct des cytokines (interleukines 1, 1β et 6, *tumor necrosis factor alpha*) secrétées par la tumeur ou par les monocytes/macrophages et les lymphocytes de l'hôte en « réponse » à la tumeur.[4]

Outre l'anorexie, les principales causes de la dénutrition sont : les effets mécaniques de la tumeur (obstruction duodénale occasionnant nausées et vomissements, fatigue ; carcinose péritonéale avec ascite et syndrome sub-occlusif ou occlusif) ; les perturbations métaboliques (hypermétabolisme, augmentation du *turn-over* protéique, hépatique et musculaire avec le rôle du *proteolysis inducing factor*, augmentation de la mobilisation des graisses périphériques avec le rôle du *lipid mobilising factor* et augmentation des dépenses énergétiques de repos.

L'amaigrissement et plus encore la cachexie sont une atteinte visible de l'image corporelle et peuvent profondément perturber le malade et ses proches.

La dénutrition altère également l'efficacité des traitements ; les chimiothérapies sont moins bien tolérées et les toxicités, notamment infectieuses, sont majorées.

La prise en charge nutritionnelle se fait dès l'annonce de la maladie

Elle doit être adaptée aux différentes étapes de la maladie cancéreuse, en péri-opératoire, au cours des chimio- ou radiothérapies, et en phase terminale. Ainsi, un dépistage de la dénutrition doit être fait de façon systématique grâce à des outils d'évaluation simples et pratiques et la prise en charge précoce adaptée à l'état nutritionnel et aux habitudes alimentaires du patient mais aussi au projet thérapeutique, ce qui a un impact positif sur sa qualité de vie. La prise en charge de la nutrition devrait faire l'objet d'une concertation systématisée.

Choix de la voie d'alimentation

L'objectif du choix de la voie d'alimentation, qu'elle soit *per os* avec des compléments alimentaires oraux ou par voie artificielle (parentérale ou entérale), est d'assurer la couverture des besoins nutritionnels, mais, en présence d'une anorexie ou d'une cachexie, l'alimentation artificielle, entérale ou parentérale ne doit pas être proposée systématiquement. En effet, son efficacité sur la prise de poids ou l'arrêt de la perte de poids est limitée et sa morbidité n'est pas négligeable. L'alimentation entérale par sonde nasogastrique ou naso-jéjunale est source d'inconfort pour le patient et de difficultés de communication entre le patient et son entourage. L'alimentation parentérale est source de complications (10-15 %), au premier rang desquelles l'infection du cathéter.

La prescription d'une nutrition et le choix de la voie d'alimentation doivent tenir

compte de plusieurs facteurs :
– y a-t-il un bénéfice pour le patient à mettre en route une nutrition artificielle, et est-ce une faute professionnelle de ne pas le faire ?
– que peut-on attendre de ce type de traitement ?
– quel est le désir réel du patient ?
– quel est le type de nutrition le plus adapté ?

Pour les patients opérables, en « situation curative », la prise en charge de la dénutrition repose sur la voie entérale car le tube digestif est fonctionnel. Les compléments alimentaires oraux et l'immunonutrition orale sont privilégiés. La Société de nutrition européenne (EPSEN) a émis des recommandations pour l'utilisation de la nutrition « artificielle » pour les patients atteints de cancer, en dehors du contexte chirurgical.[5] En « situation palliative », chez les patients dont l'intestin est fonctionnel, la voie entérale, utilisant les compléments alimentaires *per os*, doit être privilégiée. La nutrition entérale par sonde doit être évitée compte tenu de son caractère invasif et la nutrition « artificielle » parentérale n'est pas clairement indiquée.[6] Pour les patients en « situation palliative » et dont le tube digestif n'est pas fonctionnel, la nutrition parentérale est indiquée et sa durée peut être prolongée plusieurs mois. En revanche, elle n'est pas recommandée en phase terminale. Lorsque l'espérance de vie initiale est supérieure à 3 mois, la nutrition « artificielle » peut augmenter la survie et améliorer la qualité de vie, ce qui est un des principaux objectifs de la prise en charge palliative.[7, 8] L'amélioration de la qualité de vie peut être due à la réduction des symptômes provoqués par l'ingestion alimentaire (nausées, vomissements, douleurs abdominales). Pourtant, l'inconfort et les risques d'une nutrition parentérale sont bien établis ; elle est une contrainte physique liée à la perfusion quotidienne et a des effets indésirables (œdème, trouble ionique et glycémique, infection).

En résumé, la voie orale est privilégiée chaque fois que possible, en favorisant une alimentation hypercalorique et hyperprotidique (enrichissement des plats en protéines : Fresubin, *Resource Instant Protein*, Profitar, Nutricia poudres protéinées et/ou compléments alimentaires), voire fractionnée. Il faut connaître les goûts et les habitudes alimentaires du malade pour adapter au mieux le parfum et la texture des compléments alimentaires oraux. Ce recueil d'informations se fait auprès des patients ou de son entourage par l'équipe soignante et la diététicienne.

La prise en charge nutritionnelle doit être associée à des conseils spécifiques pour pallier les symptômes tels que la sécheresse buccale, le rassasiement précoce et la dysgueusie.

Évaluation de l'état nutritionnel

C'est avant tout un recueil de paramètres objectifs qui permettent de qualifier l'état nutritionnel du sujet et de quantifier son degré de dénutrition.[9] L'évaluation initiale doit faire état des données suivantes : l'anthropométrie (poids, poids de forme, pourcentage d'amaigrissement, indice de masse corporelle) ; les conseils donnés en rapport avec les symptômes gênants ; l'estimation théorique des besoins énergétiques en kilocalories (kcal) ; le nombre de prises alimentaires par jour ; l'estimation des ingestats en kcal sur 24 heures.

Le suivi régulier est nécessaire car chaque nouveau symptôme peut avoir un impact sur la prise alimentaire du patient. Il est primordial de remettre au patient et à son entourage une documentation personnalisée et adaptée au patient et à sa famille. La collaboration avec le service diététique est indispensable. Ces données doivent être transmises au médecin traitant et au responsable des soins de suite, ainsi qu'au médecin spécialiste, pour une prise en charge globale multidisciplinaire et cohérente.

Douleur

Le cancer du pancréas étant le plus souvent découvert à un stade avancé, la douleur est souvent le premier motif de consultation, en particulier pour les cancers du corps du pancréas où les douleurs « solaires » à irradiation dorsale sont malheureusement quasi constantes. Elles témoignent de l'infiltration tumorale des fibres nerveuses issues du plexus cœliaque. La douleur est un symptôme fréquent dans l'évolution. Les douleurs surviennent dans 90 % des cancers de la tête du pancréas, plus tardivement dans les cancers de la queue dont l'évolution longtemps asymptomatique conduit souvent à l'envahissement des organes de voisinage. Dans les cancers céphaliques, la douleur est due le plus souvent à une « pancréatite obstructive » liée à l'obstruction tumorale qui dilate le canal de Wirsung.

La douleur du cancer du pancréas est transfixiante (douleur épigastrique à irradiation dorsale), déclenchée par la prise alimentaire et calmée par la position en chien de fusil ou la compression abdominale. Pénible et insupportable, elle est source d'anorexie et entraîne souvent une tendance dépressive sévère. Les patients atteints de cancer du pancréas ont des troubles psychologiques significativement plus fréquents que les malades atteints d'un autre type de cancer.[10]

Le retentissement psychologique et psychosocial de la maladie vient modifier et souvent enrichir la sémiologie clinique, mêlant de façon intime et inextricable la douleur physique à la souffrance morale.

Le traitement ne peut pas être univoque et les associations thérapeutiques sont nécessaires pour traiter ces douleurs irréductibles.[11] Il est important de préciser les caractéristiques de la douleur dont l'évaluation et la prise en charge se font selon un modèle biopsychosocial.[12]

Médicaments antalgiques

La prescription médicamenteuse suppose une analyse sémiologique fine de la douleur afin de distinguer les douleurs nociceptives des douleurs neuropathiques ou des douleurs mixtes.

Les patients atteints de cancer du pancréas éprouvent couramment plusieurs types de douleur. La douleur peut être constante ou intermittente et une douleur aiguë peut

se superposer à une douleur chronique. Il existe souvent des crises douloureuses, qui peuvent d'ailleurs persister malgré un traitement de fond équilibré (accès douloureux paroxystiques).

Les antalgiques pour les douleurs nociceptives répondent aux trois paliers définis par l'Organisation mondiale de la santé

Les antalgiques non-opioïdes de niveau I, antalgiques périphériques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).[13] Les AINS, qui regroupent des acides arylacétiques ou des acides arylpropioniques (ibuprofène, kétoprofène), sont performants dans les douleurs pancréatiques et l'évaluation de leur efficacité peut aider à poser l'indication d'un bloc cœliaque.[14]

Les antalgiques de niveau II, ou opioïdes faibles, sont utilisés pour les douleurs d'intensité modérée (codéine, tramadol).

Les antalgiques de niveau III, ou opioïdes forts, sont prescrits pour des douleurs plus sévères ; d'emblée en cas de douleur très intense (fréquent dans le cancer du pancréas). La morphine orale est l'opioïde de première intention et doit être utilisée en cas de douleur résistante aux traitements de niveaux I et II. Le recours à une forme à libération immédiate est indispensable pour le traitement des accès douloureux spontanés ou provoqués chez les patients qui reçoivent un traitement de fond par opioïde.

Le fentanyl par voie transmuqueuse est efficace dans le traitement des accès douloureux paroxystiques ; dans cette indication, l'utilisation des formes orales de morphine, à libération immédiate, est moins adaptée car le délai d'action est souvent trop long.

Tout traitement de la douleur doit comporter la prescription d'un traitement de fond (morphine à libération prolongée), associé à un traitement en cas de crise douloureuse paroxystique.[15]

Les adénocarcinomes du pancréas peuvent occasionner des douleurs mixtes, nociceptives, mais aussi neurogènes

Des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) peuvent avoir une action antalgique synergique. Les antiépileptiques (carbamazépine, clonazépam, prégabaline, gabapentine) permettent également de contrôler les accès douloureux itératifs, dans lesquels l'efficacité des morphiniques est modeste. Il faut prévenir le patient de l'effet retardé du traitement, car ces médicaments agissent lentement.

Co-analgésiques. Les corticoïdes sont un apport intéressant dans les douleurs du cancer du pancréas, notamment lors de phénomènes sub-occlusifs. Ils améliorent aussi l'appétit et l'état de vigilance du patient. L'utilisation à des doses discontinues à posologie élevée est conseillée plutôt que l'administration prolongée de doses faibles.

Techniques interventionnelles

Lorsque la douleur n'est pas maîtrisée par les antalgiques majeurs, l'escalade thérapeutique peut imposer la réalisation d'une neurolyse du plexus cœliaque. Les approches thérapeutiques ont beaucoup évolué ces dernières années.

Technique des blocs des nerfs splanchniques et du plexus cœliaque

La voie postérieure, réalisée sous contrôle scopique, est une technique ancienne qui détruit les rameaux splanchniques par alcoolisation. Le nombre de patients dont la douleur est contrôlée est significativement plus élevé quand cette dernière est ressentie depuis moins de 2 mois, qu'elle est de topographie purement cœliaque et préalablement contrôlée par les AINS.

La voie antérieure, réalisée sous contrôle tomodensitométrique ou échographique percutané, est encore très utilisée. Elle détruit le plexus cœliaque en avant de l'aorte. Elle est efficace chez 70 à 80 % des malades ; elle permet une « désescalade » des opiacés, ou au moins de réduire de 50 % les prises médicamenteuses. La durée de son efficacité varie de 1 à 6 mois, selon les publications. Néanmoins, des complications ont été rapportées dans 30 à 40 % des cas (hypotension, douleur à l'injection, diarrhées, plus rarement complications hémorragiques péritonéale, surrénale, splénique ou digestive).

De nouvelles approches se sont développées avec notamment l'alcoolisation du plexus cœliaque guidée par écho-endoscopie qui est une technique simple qui remplace souvent la voie percutanée guidée par échographie ou tomodensitométrie (TDM). La littérature rapporte des taux de réduction significative de la douleur avec une efficacité dans 85 à 90 % des cas. Cette technique peut être réalisée en ambulatoire alors que toutes les autres voies d'abord nécessitent une hospitalisation d'au moins 24 heures.[16]

Techniques chirurgicales anciennes de neurectomie

La splanchnicectomie « chimique » peut être réalisée lors de la laparotomie pour cancer du pancréas non résécable. Elle peut être associée aux dérivations palliatives biliaire et/ou gastro-intestinale. Dans une étude, l'association splanchnicectomie « chimique » et dérivation(s) procurait une disparition des douleurs dans 88 % des cas contre 21 % lorsque la neurolyse était pratiquée de façon isolée.[17] Dans une autre étude, la splanchnicectomie bilatérale par voie trans-hiatale permettait d'obtenir elle aussi un effet antalgique prolongé, une sédation de la douleur dans 83 % des cas avec un maintien du résultat à 3 mois chez 75 % des malades.[18]

À l'heure actuelle, la neurolyse du plexus cœliaque est réservée aux patients réfractaires aux opioïdes ou qui ont des toxicités importantes au cours de leur administration. Dans ces cas, il est souhaitable d'avoir recours à cette technique de façon plus précoce pour un traitement optimal des douleurs afin d'apporter un soulagement rapide et durable.

En résumé, la prise en charge de la douleur cancéreuse doit être globale (traitement causal, antalgique et non médicamenteux). La douleur altère profondément le *performance status*[16] et détériore la qualité de vie des patients ; son traitement est une urgence. L'antalgie doit être choisie en fonction du niveau de l'intensité douloureuse. Il faut toujours penser à l'utilisation éventuelle de co-analgésiques. Le « retour » de la douleur doit être prévenu par des prescriptions régulières et fixes. La voie orale doit être privilégiée autant que possible, ou la voie transdermique,

pour un traitement ambulatoire et le maintien de l'autonomie du patient. L'efficacité de l'analgésique doit être régulièrement réévaluée et réadaptée selon les besoins. Les effets secondaires, quant à eux, doivent être anticipés et contrôlés.

« Médecines complémentaires » non conventionnelles…

On estime qu'environ 80 % des patients font appel à des pratiques non conventionnelles. La mise en place d'une pluralité d'approche thérapeutique semble nécessaire. Ce sont des méthodes de soin non médicamenteuses, de soutien au traitement conventionnel, largement utilisées dans le domaine de la prise en charge de la douleur et des phénomènes émotionnels liés à la maladie. Elles contribuent à l'amélioration de la qualité de vie et au mieux-être des patients. Actuellement, beaucoup de méthodes sont reconnues et validées ; elles répondent aux besoins des personnes atteintes de cancer : il peut s'agir de l'ostéopathie, la sophrologie, la résonance énergétique par stimulation cutanée, la méditation en pleine conscience…

Thrombose veineuse

L'incidence des thromboses veineuses est de 4 à 7 fois plus élevée dans le cancer du pancréas que dans d'autres adénocarcinomes. Le risque est maximal pendant les 3 premiers mois après le diagnostic de cancer. La chimiothérapie augmente ce risque. La survenue d'une thrombose veineuse est fortement associée à une mortalité plus élevée, surtout quand le caillot se développe dans les 6 semaines suivant le diagnostic de cancer.[19] Plusieurs études ont montré la nécessité d'utilisation prophylactique d'une héparine de bas poids moléculaire au moment du diagnostic afin de réduire l'incidence des événements thrombotiques. Cette pratique n'est pas mise en place en routine.

Obstruction biliaire et sténose duodénale

L'obstruction biliaire complique 70 à 80 % des cancers de la tête du pancréas. Elle a un impact sur la qualité de vie en raison surtout du prurit qui peut être sévère. L'angiocholite est exceptionnelle dans ce type d'obstruction biliaire. L'ictère peut être associé à une insuffisance rénale et des troubles de la coagulation. Il est responsable *per se* d'une asthénie intense. Dans les cancers « localement avancés » ou métastatiques, la dérivation endoscopique prothétique est indispensable avant tout traitement. La pose d'une prothèse métallique est préférable à celle d'une prothèse plastique chez les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 3 mois, car l'obstruction d'une prothèse plastique est plus fréquente et plus rapide. En cas d'échec du drainage endoscopique, le recours à un drain externe par voie transhépatique peut être nécessaire, bien qu'il impose la gestion de la déperdition biliaire.

Environ le quart des patients atteints de tumeurs du pancréas céphalique localement avancées auront une obstruction duodénale liée à la compression ou à l'envahissement du duodénum. La sténose duodénale nécessite un geste d'urgence afin de soulager les patients du fait des vomissements parfois incoercibles. En « situation palliative », le traitement endoscopique est préférable à la dérivation chirurgicale (gastroentéro-anastomose). La mise en place d'une prothèse métallique par voie endoscopique permet la reperméabilisation digestive et la reprise d'une alimentation orale. En cas de prolifération tumorale à travers les mailles de la prothèse, un geste secondaire de désobstruction peut être réalisé (laser).

En situation « palliative », les doubles dérivations chirurgicales biliaires (anastomose bilio-digestive) et digestive (gastroentéro-anastomose) sont de moins en moins réalisées du fait de l'essor des techniques endoscopiques. La majorité des dérivations sont réalisées en raison de la découverte opératoire de métastases hépatiques qui ont échappé à l'imagerie, et beaucoup moins souvent pour cancer localement avancé en raison des progrès du bilan préopératoire de résécabilité.[20] En cas d'échec des méthodes endoscopiques, le recours à une double dérivation palliative par voie laparoscopique peut être utile.[21]

Conclusion

En dépit de la disponibilité de nouvelles molécules et de meilleures combinaisons antinéoplasiques, le taux de survie à 5 ans tous stades confondus reste très sombre. Les patients atteints de cancer du pancréas ont des symptômes réfractaires invalidants directement imputables à la maladie. Des soins de support dans une approche réfléchie et multidisciplinaire s'imposent dès le diagnostic pour améliorer la qualité de vie de ces patients et… dans quelques années la survie. Vivre le mieux possible… le plus longtemps possible ? •

G. Capodano Giocanti déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Soins de support dans les adénocarcinomes du pancréas

Le cancer du pancréas est l'un des cancers les plus agressifs, avec une survie globale de moins d'un an dans les cas métastatiques. De nombreux symptômes réfractaires sont souvent présents au moment du diagnostic et doivent être pris en compte rapidement afin d'améliorer la qualité de vie (et la survie ?) de ces patients. Ainsi, des soins de support et une démarche palliative multidisciplinaire doivent être mis en place précocement afin de parvenir à l'amélioration de la qualité de vie de ces patients. Cet article reprend les manifestations les plus fréquentes et les plus problématiques rencontrées dans le cancer du pancréas : la perte de poids, le syndrome d'anorexie-cachexie, la douleur, la maladie thromboembolique veineuse, l'obstruction biliaire maligne, et la sténose duodénale maligne.

SUMMARY Supportive care in pancreatic cancer

Pancreatic cancer is one of the most aggressive malignancy with an expected overall survival of less than one year in metastatic cases. Many refractory symptoms may be present at diagnosis and must be adequatly managed to improve quality of life (and survival ?) of these patients This includes dedicated supportive care but also an early introduction of palliative care methods. The current manuscript details the most common and problematic manifestations of pancreatic cancer including weight loss, anorexia, cachexia syndrome, pain management, venous thromboembolism, malignant biliary and gastric outlet obstruction.

RÉFÉRENCES

1. **Lee V, Cheng H, Li G, Saif MW.** Quality of life in patients with pancreatic cancer. JOP 2012;13:182-4.
2. **Pelzer U, Arnold D, Govercin M, et al.** Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. BMC Cancer 2010;10:86.
3. **Fearon KC, Voss AC, Hustead DS.** Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr 2006;83:1345-50.
4. **Mantovani G, Maccio A, Massa E, Madeddu C.** Managing cancer-related anorexia/cachexia. Drugs 2001;61:499-514.
5. **Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al.** ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr 2006;25:245-59.
6. **Bachmann P, Marti-Massoud C, Blanc-Vincent MP, et al.** Standards, options et recommandations: nutrition en situation palliative ou terminale de l'adulte porteur de cancer évolutif. Bull Cancer 2001;88:985-1006.
7. **Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al.** Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. Clin Nutr 2002;21:281-8.
8. **Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G.** The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006;30:222-30.
9. **Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.** Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergetique des adultes hospitalisés. Anaes, 2003.
10. **Shakin EJ, Holland J.** Depression and pancreatic cancer. J Pain Symptom Manage 1988;3:194-8.
11. **Serrie A, Thurel C, Langlade A.** Prise en charge des douleurs digestives chroniques sévères. Gastroenterol Clin Biol 1998;22:B101-B108.
12. **Vuillemin N.** Évaluation de la douleur en oncologie selon une dimension bio-psycho-sociale. Réseaux Cancer 2003;13:11-3.
13. **Serrie A, Thurel C.** Les analgésiques périphériques: Utilisation en pratique quotidienne. La douleur en pratique quotidienne: diagnostic et traitements. Paris: Arnette, 1994:65-80.
14. **Ischia S, Ischia A, Polati E, Finco G.** Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. Anesthesiology 1992;76:534-40.
15. **Institut national du cancer.** Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer (INCa), 2012.
16. **Francon D, Giovannini M.** Prise en charge de la douleur du cancer du pancréas. Ann Chir 2000;125:413-9.
17. **Flanigan DP, Kraft RO.** Continuing experience with palliative chemical splanchnicectomy. Arch Surg 1978;113:509-11.
18. **Sielezneff I, Sastre B, Crespy B, Carabalona B, Delpero JR, Michotey G.** L'effet antalgique de la splanchnicectomie trans-hiatale dans les douleurs du cancer du pancréas. À propos de 51 cancers opérés. J Chir (Paris) 1993;130:447-52.
19. **Epstein AS, Soff GA, Capanu M, et al.** Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. Cancer 2012 15;118:3053-61.
20. **Kohan G, Ocampo CG, Zandalazini HI, et al.** Laparoscopic hepaticojejunostomy and gastrojejunostomy for palliative treatment of pancreatic head cancer in 48 patients. Surg Endosc 2014; in press.
21. **Kneuertz PJ, Cunningham SC, Cameron JL, et al.** Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. J Gastrointest Surg 2011;15:1917-27.

DOSSIER



© CAVALLINI JAMES / BSIP

Adénocarcinome du pancréas

Dossier élaboré avec les conseils scientifiques du **Pr Jean-Robert Delpero,** Institut Paoli-Calmettes, 13273 Marseille cedex 9, France
jrdelpero@icloud.com

L'adénocarcinome canalaire pancréatique représente 90 % des tumeurs du pancréas ; son pronostic est très mauvais puisque l'incidence est égale à la mortalité dans le monde entier. La survie à 5 ans tous stades confondus n'excède pas 5 %. La majorité des tumeurs progressent rapidement et le retard au diagnostic est habituel.
La seule chance de guérison est la résection suivie d'une chimiothérapie adjuvante, mais seuls 15 % des malades peuvent en bénéficier. Des avancées récentes ont modifié la prise en charge : une meilleure connaissance des lésions « précancéreuses », dont certaines tumeurs kystiques qui doivent être opérées avant le stade « invasif » ; la réduction de la mortalité opératoire, en raison à la fois des progrès chirurgicaux et des progrès de l'environnement médico-chirurgical, dont ceux de la radiologie interventionnelle ; l'utilisation de plusieurs molécules de chimiothérapie lorsque la maladie est localement avancée ou métastatique. Cependant, le chemin est encore long pour améliorer de façon significative, à la fois le pronostic et la qualité de vie des patients. La complexité génétique de la maladie rend la tâche difficile. Il est urgent de développer la recherche translationnelle, qui pourrait permettre l'identification de marqueurs précoces et aider au développement de nouvelles molécules efficaces.

L'ÂGE ET LE TABAGISME, DEUX FACTEURS DE RISQUE ESSENTIELS POUR CE CANCER AU 12e RANG DANS LE MONDE, MAIS AU 7e POUR LA MORTALITÉ

Épidémiologie des adénocarcinomes pancréatiques

Christian Partensky
Centre international de recherche sur le cancer, 69372 Lyon Cedex 08, France.
partenskyc@visitors.iarc.fr

Les adénocarcinomes pancréatiques comprennent les adénocarcinomes exocrines, développés à partir du revêtement épithélial des voies canalaires pancréatiques, et les adénocarcinomes endocrines, développés à partir des îlots de Langerhans, très minoritaires, mais aussi très singuliers dans leur expression clinique et leur mode évolutif. Beaucoup plus rares sont les tumeurs pseudopapillaires et solides, dont le profil évolutif est proche de celui des tumeurs endocrines, et les exceptionnels cancers à cellules acineuses, ainsi que le rarissime pancréatoblastome (adénocarcinome infantile). Les stades précurseurs de l'adénocarcinome pancréatique sont devenus essentiels à identifier en raison de la possibilité de traitement chirurgical préventif du cancer. Ils regroupent des lésions mucineuses macroscopiquement décelables, tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas et cystadénomes mucineux, auxquels il convient d'ajouter le rarissime cystadénocarcinome séreux, et des lésions purement microscopiques, les néoplasies intra-épithéliales du pancréas, qui sont susceptibles d'évoluer en trois stades de dysplasie légère, modérée et sévère. L'épidémiologie, qui s'intéresse à l'étude des populations à grande échelle, ne permet pas de faire la distinction entre ces différents sous-types histologiques. Les exceptionnels cancers non épithéliaux représentés par les sarcomes et les lymphomes du pancréas se trouvent ainsi inclus dans l'étude épidémiologique générale du cancer pancréatique.

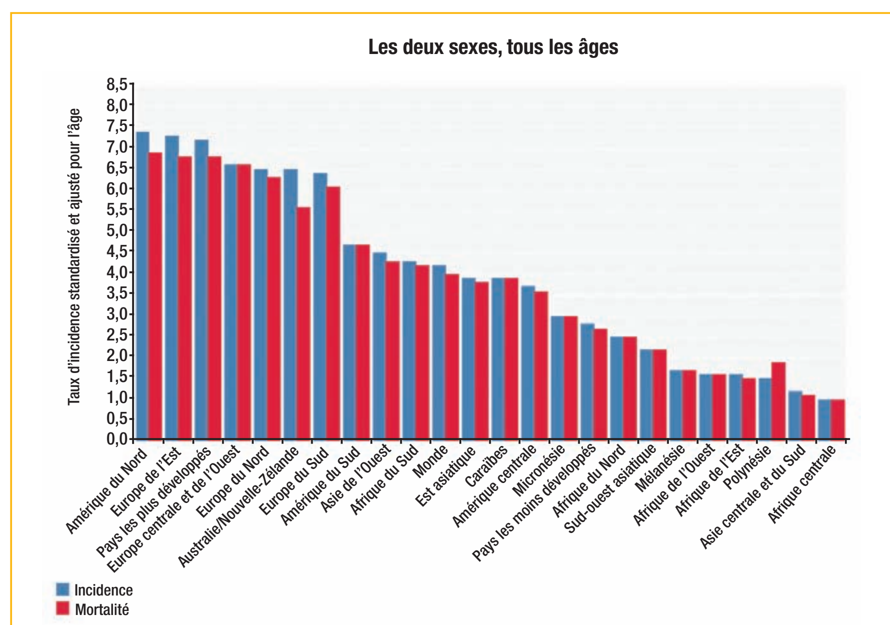


FIGURE 1 **Estimation des taux standardisés sur l'âge dans les différentes régions du globe de l'incidence et de la mortalité par cancer du pancréas dans les deux sexes.** Globocan 2012. Source : Centre international de Recherche sur le Cancer (globocan.iarc.fr)

Données de santé publique et tendances

Les estimations pour l'année 2012 du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) fournies par GLOBOCAN 2012* montrent qu'avec 338 000 nouveaux cas estimés (deux sexes confondus), le cancer pancréatique n'est qu'au 12e rang dans le monde en termes d'incidence, alors qu'il représente la 7e cause de décès par cancer (330 000 décès estimés). Dans l'Union européenne, le cancer pancréatique est la 4e cause de décès par cancer chez les hommes et chez les femmes.[1] Les taux d'incidence et de mortalité standardisés sur l'âge, pour les deux sexes, sont les plus élevés dans les pays les plus développés (Amérique du Nord, Europe) [fig. 1], avec une majoration pour les hommes par rapport aux femmes (*sex-ratio* : 1,33/1). La tendance est à l'augmentation, puisque les prévisions sont de plus d'un demi-million de décès en 2030 dans les deux sexes, avec une

* Base de données du CIRC. Incidence estimée du cancer, mortalité et prévalence (publiée avec deux années de recul). http://globocan.iarc.fr/

majoration pour le sexe masculin (fig. 2). La carte mondiale de la mortalité illustre la disparité géographique (fig. 3). La mortalité standardisée par l'âge était de 7,6 pour 100 000 chez les hommes et de 5 pour 100 000 chez les femmes en 2000-2004. Il est prévu qu'elle s'élève respectivement à 8 et 5,6 pour 100 000 en 2014.[2]

Âge

L'âge médian de survenue est de 71 ans.[3] Selon le registre SEER** de 2005 à 2009, le diagnostic est très rare avant l'âge de 45 ans (< 3 % des cas) et touche essentiellement des sujets à haut risque (gros fumeurs, patients irradiés, histoire familiale). L'incidence augmente progressivement avec l'âge dans les deux sexes.

Sexe

Le *sex-ratio* H/F est de l'ordre de 1,5/1, relativement stable dans les différentes régions géographiques et selon les groupes d'âge. Les données SEER montrent qu'il s'est modifié au cours des dernières décennies, avec un pic de 1,7/1 dans les années 1970, suivi d'une baisse modérée mais régulière. Pour les femmes, le taux d'incidence est en augmentation dans la plupart des régions du monde, à l'exception des États-Unis et de quelques pays d'Europe du Nord pour lesquels il est stable ou en légère diminution.

Groupes ethniques

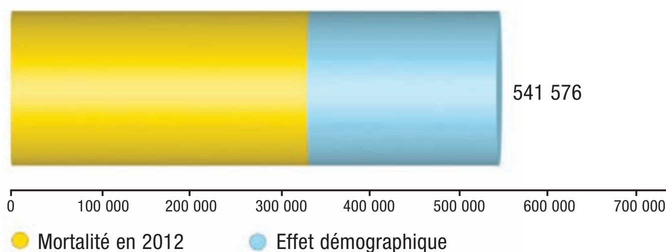
Entre 2001 et 2005, l'incidence était, aux États-Unis, chez les Noirs de 15,2/100 000, soit une incidence en excès de 33 % par rapport à celle des Blancs, qui était de 11,4/100 000. La mortalité à 5 ans était également en excès de 32 % chez les Noirs.

Climat

La mortalité par cancer pancréatique tend à devenir plus élevée au nord du Japon, en Scandinavie et dans les autres pays d'Europe du Nord, en comparaison avec

** Registre américain du cancer. Surveillance, Epidemiology and End Results. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/

Nombre de morts en 2030 par cancer (tous âges) - les 2 sexes



Nombre de morts en 2030 par cancer (tous âges) - les 2 sexes

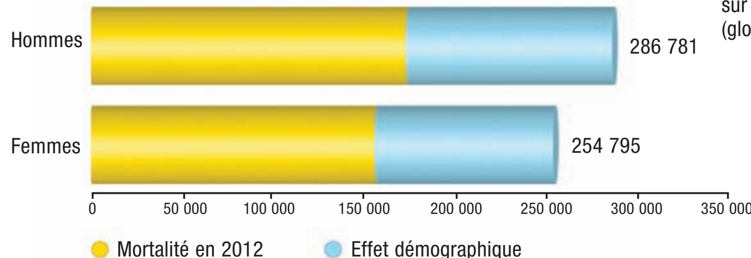
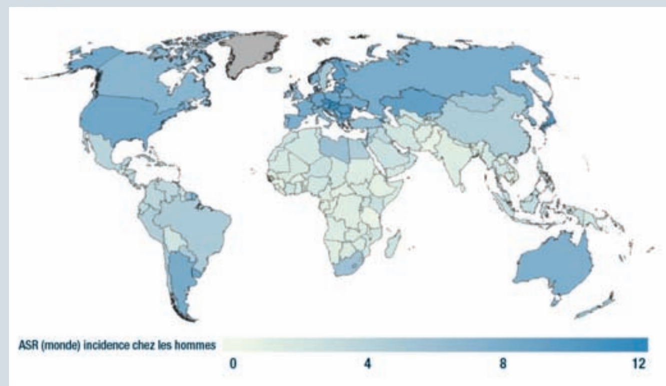


FIGURE 2 **Prévision de la mortalité par cancer pancréatique en 2030 (hommes et femmes confondus - hommes et femmes distincts) -** Globocan 2012. Source : Centre international de Recherche sur le Cancer (globocan.iarc.fr)

Hommes



Femmes

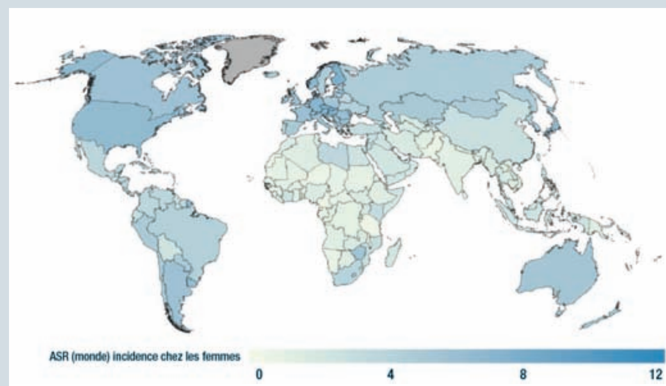


FIGURE 3 **Carte du monde 2012 du cancer du pancréas chez les hommes et chez les femmes.** Taux d'incidence standardisés sur l'âge estimés pour 100 000 personnes-années. Source : Centre international de Recherche sur le Cancer (globocan.iarc.fr)

TABLEAU **Syndromes génétiques associés au risque de cancer pancréatique**

Situation à risque	Risque relatif	Risque à partir de 70 ans	Gène	Autres cancers associés
Cancer pancréatique familial			Inconnu	
1 parent au 1er degré	2,3-4,5	2 %		
2 parents au 1er degré	6,4-18	3 %		
≥ 3 parents au 1er degré	32-57	16 %		
Mélanome familial multiple	13-38	15 %-20 %	*CDKN2A/p16*	Mélanome
Syndrome de Peutz-Jeghers	132	11 %-60 %	*STK11/LKB1*	Œsophage, estomac, duodénum, intestin grêle, côlon, poumon Sein, utérus, ovaire
Pancréatite héréditaire	50-87	30 %-75 %	*PRSS1, SPINK1*	
Mucoviscidose	5,3	< 5 %	*CFTR*	
Cancer familial sein ovaire	2,3-10	5 %	*BRCA1, BRCA2, PALB2*	Sein, ovaire, prostate
Syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC)	2,3-8,6	3-4 %	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*	Côlon, endomètre, ovaire, estomac, intestin grêle, voies urinaires, cerveau
Polypose adénomateuse familiale	4,5-5	2 %	*APC MUTYH*	Côlon, desmoïde, duodénum, thyroïde, cerveau, ampoule de Vater
Syndrome de Li Fraumeni	?	?	*TP53*	Sein, os, tissus mous, cerveau, leucémie, surrénale
Multi-endocrinopathie type I			*MEN1*	Tumeurs endocrines parathyroïde, hypophyse antérieure, surrénale, carcinoïdes bronches, thymus, intestin, ampoule de Vater

les pays proches de l'équateur. Les importantes différences de mortalité notées au Japon correspondent aux variations climatiques selon les différentes latitudes.[4]

Prévisions et poids médico-économique

La survie moyenne à 5 ans, inférieure à 5 %, est la plus faible de tous les cancers de l'appareil digestif. Une estimation suédoise, réalisée en 2009, des dépenses totales liées au cancer pancréatique, incluant le coût des soins et la perte de production, était de 89 millions d'euros (pour une popu-la-tion de 9,1 millions), ce qui correspond à un coût pour la société, dans le monde occidental, de 10 millions d'euros par million d'habitants et par année.[5]

Facteurs de risque

Tabac

Avec l'âge, le tabac constitue le principal facteur de risque. La fraction attribuable pour une population (FAP) liée au tabac est de 25-29 % avec des *odds ratios* qui varient de 1,6 à 5,4. Le risque a été trouvé 4,3 fois plus élevé chez les gros fumeurs (> 20 cigarettes/j) par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé. Les estimations émanant de quatre continents sont que ce risque reste élevé au moins 10 ans après la cessation du tabac.

Alimentation

La cuisson de viande rouge au barbecue est considérée comme le principal facteur de risque alimentaire. Après plusieurs controverses, la consommation de café a été associée à une réduction du risque chez l'homme, cette association n'étant pas retrouvée chez la femme. Il n'a pas été montré d'association entre la consommation de café décaféiné ou de thé et le risque d'adénocarcinome pancréatique.

Alcool

Le tabac et les boissons alcoolisées sont deux facteurs de risque indépendants, considérés comme responsables d'environ un tiers des cas.[6] La consommation égale ou supérieure à 3 verres de boissons alcoolisées par jour a été associée à une surmortalité par cancer pancréatique aussi bien chez les non-fumeurs que chez les fumeurs occasionnels. La prise massive d'alcool *(binge drinking)* chez les hommes, dans la tranche d'âge 21-30 ans, majore de 3,5 fois le risque de cancer pancréatique et ce risque augmente avec la multiplication des boissons consommées.

Surpoids

Une étude multicentrique cas-contrôle a montré que l'excès de poids dans la petite enfance pouvait avoir un impact plus important que le surpoids ►► *suite p. 369*

Impact de la biologie moléculaire sur l'histoire naturelle du cancer du pancréas

Juan L. Iovanna
Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm U1068, CNRS UMR 7258, Aix-Marseille Université et institut Paoli-Calmettes, parc scientifique et technologique de Luminy, 13288 Marseille, France.
juan.iovanna@inserm.fr

Il est présumé, comme c'est le cas pour d'autres cancers d'origine épithéliale, que les cancers du pancréas se développent à partir de lésions précurseurs évoluant vers une tumeur invasive et métastatique, bien que cela ne soit pas formellement établi. Les lésions précurseurs du cancer du pancréas ont été documentées depuis plus de 100 ans, mais ce n'est qu'à la fin du siècle dernier que l'on a commencé à les associer à l'adénocarcinome pancréatique. Par exemple, les études d'autopsie ont confirmé que la prévalence de lésions précurseurs augmentent significativement avec l'âge, en parallèle à la fréquence du cancer du pancréas. La plupart des résections chirurgicales hébergeant des cancers invasifs ont également montré la présence de lésions intracanalaires non invasives dans le parenchyme environnant, ce qui suggère une association étiologique.[1] Plus important, les analyses moléculaires détaillées au cours des 10 dernières années ont démontré sans équivoque que ces lésions précurseurs partagent de nombreuses altérations génétiques sous-jacentes observées dans le cancer infiltrant, ce qui accentue leur statut de précurseurs.[2] Vers la fin des années 1990, plusieurs terminologies étaient utilisées de manière concomitante pour décrire ces lésions canalaires non invasives, conduisant à des difficultés considérables pour comparer les études interinstitutionnelles. Heureusement, en 1999 a émergé une nomenclature consensuelle pour ces lésions : néoplasie intra-épithéliale du pancréas (PanIN),[3] devenue la référence dans tous les centres universitaires.[4] Brièvement, les néoplasies intra-épithéliales du pancréas sont des lésions microscopiques présentes dans les plus petits canaux pancréatiques. Elles sont classées en quatre groupes, PanIN-1A, PanIN-1B (PanIN de bas grade), PanIN-2 (PanIN grade intermédiaire), et PanIN-3 (PanIN de haut grade ou carcinome *in situ*), reflétant une augmentation progressive du grade histologique qui finit par aboutir au développement d'une tumeur invasive. L'apparition de ces lésions résulte de la mutation d'un oncogène, généralement l'oncogène *Kras* sur les codons 12, 13 ou 61, qui aboutit à une protéine constitutivement active. L'activation de l'oncogène *Kras* est probablement l'événement le plus précoce dans le processus de cancérisation pancréatique. Trois raisons conduisent à cette conclusion, la première est que l'on trouve la mutation de *Kras* dans plus de 90 % des adénocarcinomes pancréatiques ; la deuxième est que ces mutations ont été systématiquement identifiées dans les lésions plus précoces (PanIN-1A) ; et la troisième est qu'on reproduit ces lésions chez la souris par la simple activation de cet oncogène dans le pancréas grâce à des approches de transgenèse. D'autres altérations génétiques ont été répertoriées dans les lésions précoces mais elles sont moins fréquentes et jamais systématiques. La progression vers les formes plus avancées de PanIN s'associe à la perte de fonction, par mutation, délétion ou au niveau épigénétique (hyperméthylation des régions promotrices), des gènes suppresseurs de tumeurs comme *ink4a, smad4, p53* ou *brca1*. Ces gènes participent à la régulation du cycle cellulaire, la sénescence, la stabilité génomique et la mort cellulaire programmée. Ces fonctions sont régulées à différents niveaux et, suivant, les fonctions de ces gènes suppresseurs de tumeurs sont redondantes. C'est pourquoi la présence de ces dernières altérations génétiques n'est pas systématique ni obligatoirement concomitante. Dans les PanIN-3 on trouve souvent la majorité de ces anomalies génétiques. En particulier, l'activité de contrôle qualité du génome y est très amoindrie, notamment à cause de la perte de fonction des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN tel que *p53* et/ou *brca1*, ce qui induit une progression de la tumeur plus rapide due à l'accumulation d'anomalies génétiques et chromosomiques qui ne sont plus contrôlées ni réparées. L'incorporation de ces milliers de nouvelles altérations génétiques aux anomalies déjà existantes dans la tumeur, apparues comme conséquence des défauts dans la réparation de l'ADN, résulte en une extraordinaire variété de phénotypes. Cela crée alors des clones cancéreux plus ou moins agressifs qui se sélectionneront avec le temps par leurs caractéristiques biologiques telles que le taux de croissance, leur résistance à la mort, leur capacité à échapper au système immunologique, etc.[5] Cette combinaison quasiment aléatoire est la cause de l'hétérogénéité que l'on observe pour les tumeurs pancréatiques.

Hétérogénéité intertumorale

Le pronostic des patients ayant un adénocarcinome pancréatique est généralement mauvais et leur réponse

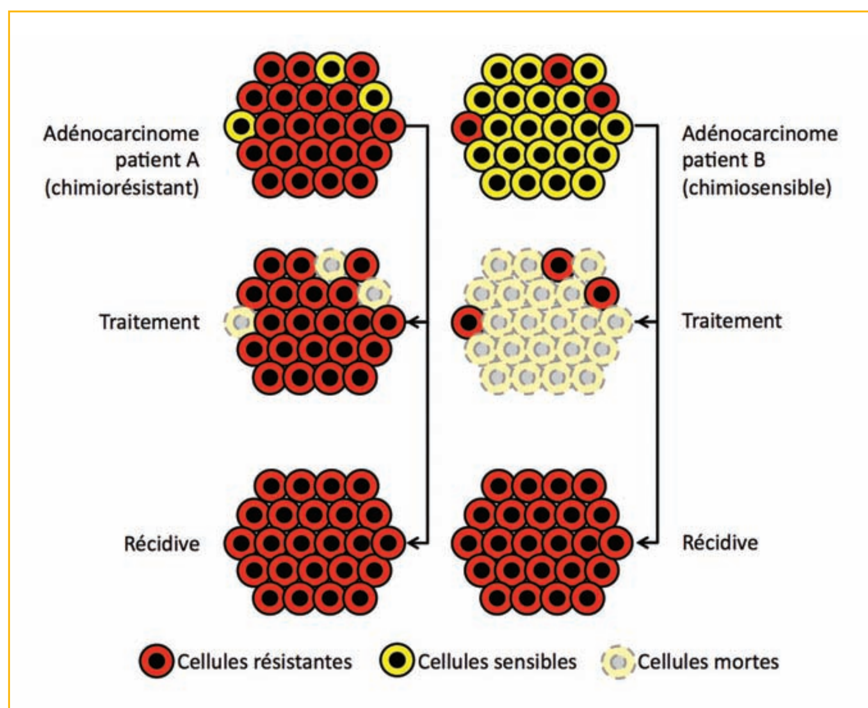


FIGURE **Hétérogénéité tumorale.** Les tumeurs pancréatiques sont constituées d'un nombre variable de cellules sensibles et résistantes aux traitements standard. Après la mise en place d'un traitement antitumoral, les adénocarcinomes constitués d'une majorité de cellules résistantes voient leur développement très peu affecté, alors que les tumeurs riches en cellules sensibles voient leur taille diminuer très significativement. Enfin, une fois que les tumeurs ont été débarrassées des cellules sensibles, les tumeurs restent formées uniquement par des cellules résistantes et se développent indépendamment de la présence de traitement.

aux traitements est très souvent transitoire, imprévisible pour le moment, et la tumeur évolue systématiquement vers le développement d'une forme résistante à la chimiothérapie. Plusieurs centres se sont intéressés à caractériser les adénocarcinomes pancréatiques, aux niveaux moléculaire et génétique, avec des approches systématiques et des technologies relativement sophistiquées. Nombreuses furent les tentatives de caractériser les tumeurs pancréatiques à des fins cliniques, mais les résultats furent très décevants et peu reproductibles à cause de la qualité des échantillons étudiés, la composition, et la quantité de stroma présente dans la pièce opératoire. Cependant, l'une des approches utilisées dans ces travaux a permis de classer rétrospectivement les tumeurs en trois catégories nommées respectivement classique, quasi mésenchymateuse et de type acinaire. La méthode fut basée sur la microdissection laser des régions tumorales et l'analyse subséquente de l'expression des ARNm à haut débit, suivie d'une analyse bio-informatique.[6]

Le résultat le plus remarquable est que l'on trouve un pronostic plus grave chez les patients ayant une forme quasi mésenchymateuse (peu différenciée).

En soi, ce travail n'a pas eu d'implication directe en clinique car l'histologie des pièces opératoires allait dans le même sens, mais a révélé que les différences entre les tumeurs peuvent être détectées par des approches moléculaires. Les études à visée pronostique sur les pièces opératoires sont, pour l'instant, d'un intérêt limité. Cependant, cette étude met en évidence que, dans un futur relativement proche, ce pronostic sera possible, par des approches moléculaires nécessitant très peu de matériel biologique (quelques cellules pourraient suffire).

Ces analyses seront développées pour des biopsies obtenues par écho-endoscopie au moment du diagnostic de la maladie. Cependant, on n'a accès aux pièces opératoires que pour 15 à 20 % des malades, mais la quasi-totalité des patients ont eu une biopsie avant tout traitement et donc le matériel provenant de ces biopsies est disponible.

Hétérogénéité intratumorale

En plus de la diversité qui engendre une hétérogénéité entre les patients, il existe une grande hétérogénéité intratumorale, c'est-à-dire qu'une tumeur est constituée par des cellules malignes qui peuvent être très différentes les unes des autres. Cette hétérogénéité a des implications sur le pronostic de la maladie ainsi que sur le degré de sensibilité aux traitements.[7]

Il est actuellement incontestable qu'un faible nombre de mutations dans une cellule permet sa transformation et une prolifération incontrôlée. On estime par conséquent que le développement d'une tumeur se ferait à partir d'une cellule ou d'un très petit nombre de cellules qui porteraient les mutations nécessaires à la transformation, ce qui explique pourquoi on trouve souvent les mêmes mutations de base dans les cancers du pancréas.

Ensuite, de nombreuses anomalies génétiques et épigénétiques viennent progressivement s'ajouter de manière aléatoire à chaque cellule transformée, générant ainsi d'infinies combinaisons d'altérations moléculaires. On a répertorié plusieurs milliers de mutations dans l'adénocarcinome pancréatique, mais pas dans la même cellule.[8] Chaque cellule porterait un nombre limité d'anomalies génétiques communes mais un grand nombre d'autres anomalies seraient distribuées dans l'ensemble des cellules. Ces anomalies se répercuteraient sur le phénotype cellulaire ; ainsi, chaque cellule aurait son propre phénotype et donc ses propres caractéristiques biologiques. Parmi ces

cellules, quelques-unes seraient responsables du très mauvais pronostic ou de la résistance à la chimiothérapie, et par conséquent la proportion de ces cellules conditionnerait l'évolution de la maladie.
Ces anomalies pourraient servir de marqueurs moléculaires. Par exemple, on observe fréquemment une réponse objective, avec réduction très significative du volume et de la taille de la tumeur, après le traitement standard chez un patient ayant un adénocarcinome pancréatique, mais cette réduction est quasi systématiquement suivie d'une récidive avec développement rapide de la tumeur et mort du patient. Ce comportement des adénocarcinomes pancréatiques s'explique par l'hétérogénéité tumorale : une tumeur est composée de différentes populations cellulaires dont un nombre important ou faible est sensible au traitement, et le reste est résistant (*v.* figure). Une majorité de cellules résistantes ou sensibles à un médicament font qu'une tumeur est partiellement résistante ou, au contraire, relativement sensible aux traitements. Les cellules sensibles sont ciblées efficacement par le médicament induisant une régression de la tumeur, mais les cellules résistantes échappent à ce traitement et sont à l'origine de la récidive tumorale.

Conclusion et perspectives

Les caractéristiques moléculaires des cellules cancéreuses pancréatiques, qui sont à l'origine de l'hétérogénéité tumorale, expliqueraient le comportement clinique des patients affectés par cette pathologie. Il sera nécessaire, dans un premier temps, et c'est ce à quoi l'on assiste en ce moment, d'effectuer la recherche systématique et complète des anomalies moléculaires des cellules cancéreuses pancréatiques, et, dans un deuxième temps, il faudra étudier leur implication dans l'évolution clinique et dans la chimiosensibilité afin de les utiliser comme marqueurs moléculaires. Cependant, à cause de l'hétérogénéité tumorale, dans un futur relativement proche, nous serons obligés de caractériser ces anomalies, dans un nombre significatif et représentatif de cellules de l'ensemble de la tumeur, au niveau de la « cellule unique ». Cela nous permettra d'avoir une idée précise du degré d'hétérogénéité de la tumeur et surtout d'estimer à quelles molécules seront sensibles ces différentes populations. La méthodologie et les techniques nécessaires ne sont pas encore disponibles au niveau clinique mais elles le sont au niveau des laboratoires de recherche. Aujourd'hui, plus que jamais, les avancées dans le domaine du cancer du pancréas ne viendront que si les oncologues, les chirurgiens et les chercheurs mettent en commun leurs savoir-faire et leurs outils. •

J. L. Iovanna déclare avoir une participation financière dans le capital de la société Dynabio SA.

RÉFÉRENCES

1. **Cubilla AL, Fitzgerald PJ.** Morphological lesions associated with human primary invasive nonendocrine pancreas cancer. Cancer Res 1976;36, 2690-8.
2. **Brat DJ, Lillemoe KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH.** Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg Pathol 1998;22:163-9.
3. **Albores-Saavedra J, Heffess C, Hruban RH, Klimstra D, Longnecker D.** Recommendations for the reporting of pancreatic specimens containing malignant tumors. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Am J Clin Pathol 1999;111:304-7.
4. **HrubanRH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al.** (2001). Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol 2001;25:579-86.
5. **Iovanna J, Mallmann MC, Goncalves A, Turrini O, Dagorn JC.** Current knowledge on pancreatic cancer. Front Oncol 2012;2:6.
6. **Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al.** Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. Nat Med 2011;17:500-3.
7. **Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, et al.** Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. Science 2014;346:256-9.
8. **Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al.** Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science 2008;321:1801-6.

►► *suite de la p. 366* de survenue plus tardive. Une analyse poolée de l'indice de masse corporelle chez les Américains d'origine africaine a montré que l'obésité était associée à une augmentation de la mortalité par cancer pancréatique dans cette population.

Activité physique

Une étude multicentrique portant sur 826 cas de cancer pancréatique et 930 cas-contrôles appariés, a montré que l'activité physique régulière réduisait le risque de cancer pancréatique, en particulier chez les femmes.

Allergies

Il a été rapporté une relation inverse entre les antécédents personnels d'allergie (rhume des foins, allergies aux animaux, à la poussière et aux moisissures) et le risque de survenue de cancer pancréatique.

Groupes sanguins

Faisant suite à une importante étude sur les variants alléliques des groupes sanguins ABO,[7] il a été montré que le groupe sanguin A était associé à un risque accru, tandis que le groupe O était associé à une réduction de ce risque.

Pancréatite chronique

L'association entre pancréatite chronique alcoolique et cancer pancréatique peut s'expliquer par la consommation excessive d'alcool et par le tabagisme. Un intervalle prolongé de 10 à 20 ans est en général requis pour valider l'hypothèse

d'un rôle déclencheur de la pancréatite chronique. Les individus qui ont eu une pancréatite chronique de survenue précoce ont un risque majoré d'adénocarcinome pancréatique, en accord avec la constatation que les patients ayant une pancréatite héréditaire et une pancréatite tropicale sont des patients à haut risque de cancer.

Diabète

Le risque de cancer pancréatique associé à la survenue du diabète est inversement corrélé à la durée de la maladie. Parce que le diabète de survenue récente peut indiquer un cancer pancréatique infraclinique, ce groupe de patients est susceptible de constituer une population chez qui le cancer doit pouvoir être détecté à un stade infraclinique pour autant qu'une méthode de dépistage devienne opérationnelle.

Syndromes génétiques ou mutations de la lignée germinale

Les syndromes génétiques liés à des mutations de la lignée germinale concernent environ 10 % des patients (*v.* tableau). L'adénocarcinome pancréatique familial, dont le trait génétique n'est pas encore établi, est défini lorsque l'adénocarcinome pancréatique survient dans des familles parmi lesquelles deux apparentés du premier degré ont fait l'objet de ce même diagnostic. Les analyses prospectives de ces familles montrent la majoration du risque de développer un adénocarcinome pancréatique par rapport à la population générale.

Prévention et dépistage

La prévention primaire de l'adénocarcinome pancréatique se borne, en l'état actuel, à préconiser l'arrêt du tabac, le respect d'une hygiène de vie et d'une activité physique régulière. Le dépistage pourrait s'adresser à une population ultrasélectionnée qui a un risque très élevé par rapport à celui de la population générale : gros fumeurs, sujets ayant une histoire d'adénocarcinome pancréatique familial, une longue histoire de pancréatite chronique, un diabète de survenue récente, ou qui ont des mutations caractérisées de la lignée germinale. •

C. Partensky déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Épidémiologie des adénocarcinomes pancréatiques

Le cancer pancréatique, dont la variété la plus fréquente est représentée par les adénocarcinomes pancréatiques, constitue un important problème de santé publique dans les pays développés. En raison du vieillissement de la population et de l'augmentation du niveau de vie des pays les plus pauvres, il est prévu que plus d'un demi-million d'individus décéderont de cancer pancréatique dans le monde en 2030. L'âge et le tabagisme constituent les facteurs de risque essentiels, alors que, dans une moindre proportion, plusieurs syndromes héréditaires en relation avec des facteurs génétiques définis participent à une augmentation significative du risque. L'histoire familiale de cancer pancréatique chez les apparentés du premier degré est une cause de majoration du risque dont le trait génétique, vraisemblablement à faible pénétrance, n'est pas encore clairement identifié. Ce risque augmente avec le nombre d'apparentés affectés. Les stades précurseurs du cancer invasif constituent trois types anatomo-pathologiques. Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses et les cystadénomes mucineux se présentent sous forme de lésions macroscopiquement décelables, tandis que les néoplasies pancréatiques intra-épithéliales se présentent sous forme de lésions microscopiques. Il est désormais possible d'identifier des sujets à haut risque de cancer pancréatique susceptibles de tirer bénéfice d'un dépistage précoce.

SUMMARY Epidemiology of pancreatic adenocarcinomas

Pancreatic cancer, mostly represented by pancreatic ductal adenocarcinoma, is a major public health burden in developed countries. More than half a million people are expected to die from pancreatic cancer, worldwide, in 2030. Age and tobacco are the main identified risk factors in sporadic cases, when many genetic syndromes increase the risk significantly. History of pancreatic cancer is a significant risk factor for pancreatic cancer for any first-degree related individual, known as familial pancreatic cancer. The genetic signature of this syndrome is probably due to a still not identified autosomal dominantly inherited gene with reduced penetrance. The risk increases with the number of first-degree relatives involved. Precursor lesions are known to give rise to invasive pancreatic cancer. These particular lesions are either macroscopic (intraductal papillary mucinous neoplasia and mucinous cystic neoplasms), or microscopic (pancreatic intraepithelial neoplasia). It is possible to identify a group of high-risk individuals who could be candidate for screening.

RÉFÉRENCES

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49:1374-403.
2. Mayor S. Deaths from pancreatic cancer in Europe continue to increase while rates for other cancers fall. BMJ 2014;348:g2914.
3. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. N Engl J Med 2014;371:1039-49.
4. Kinoshita S, Wagatsuma Y, Okada M. Geographical distribution for malignant neoplasm of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan. Int J Health Geogr 2007;6:34.
5. Tingstedt B, Andersson E, Flink A, Bolin K, Lindgren B, Andersson R. Pancreatic cancer, healthcare cost, and loss of productivity: a register-based approach. World J Surg 2011;35:2298-305.
6. Talamini R, Polesel J, Gallus S, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy. Eur J Cancer 2010;46:370-6.
7. Wolpin BM, Kraft P, Xu M, et al. Variant ABO blood group alleles, secretor status, and risk of pancreatic cancer: results from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:3140-9.

Impact de la biologie moléculaire sur l'histoire naturelle du cancer du pancréas

Juan L. Iovanna
Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm U1068, CNRS UMR 7258, Aix-Marseille Université et institut Paoli-Calmettes, parc scientifique et technologique de Luminy, 13288 Marseille, France.
juan.iovanna@inserm.fr

Il est présumé, comme c'est le cas pour d'autres cancers d'origine épithéliale, que les cancers du pancréas se développent à partir de lésions précurseurs évoluant vers une tumeur invasive et métastatique, bien que cela ne soit pas formellement établi. Les lésions précurseurs du cancer du pancréas ont été documentées depuis plus de 100 ans, mais ce n'est qu'à la fin du siècle dernier que l'on a commencé à les associer à l'adénocarcinome pancréatique. Par exemple, les études d'autopsie ont confirmé que la prévalence de lésions précurseurs augmentent significativement avec l'âge, en parallèle à la fréquence du cancer du pancréas. La plupart des résections chirurgicales hébergeant des cancers invasifs ont également montré la présence de lésions intracanalaires non invasives dans le parenchyme environnant, ce qui suggère une association étiologique.[1] Plus important, les analyses moléculaires détaillées au cours des 10 dernières années ont démontré sans équivoque que ces lésions précurseurs partagent de nombreuses altérations génétiques sous-jacentes observées dans le cancer infiltrant, ce qui accentue leur statut de précurseurs.[2] Vers la fin des années 1990, plusieurs terminologies étaient utilisées de manière concomitante pour décrire ces lésions canalaires non invasives, conduisant à des difficultés considérables pour comparer les études interinstitutionnelles. Heureusement, en 1999 a émergé une nomenclature consensuelle pour ces lésions : néoplasie intra-épithéliale du pancréas (PanIN),[3] devenue la référence dans tous les centres universitaires.[4] Brièvement, les néoplasies intra-épithéliales du pancréas sont des lésions microscopiques présentes dans les plus petits canaux pancréatiques. Elles sont classées en quatre groupes, PanIN-1A, PanIN-1B (PanIN de bas grade), PanIN-2 (PanIN grade intermédiaire), et PanIN-3 (PanIN de haut grade ou carcinome *in situ*), reflétant une augmentation progressive du grade histologique qui finit par aboutir au développement d'une tumeur invasive. L'apparition de ces lésions résulte de la mutation d'un oncogène, généralement l'oncogène *Kras* sur les codons 12, 13 ou 61, qui aboutit à une protéine constitutivement active. L'activation de l'oncogène *Kras* est probablement l'événement le plus précoce dans le processus de cancérisation pancréatique. Trois raisons conduisent à cette conclusion, la première est que l'on trouve la mutation de *Kras* dans plus de 90 % des adénocarcinomes pancréatiques ; la deuxième est que ces mutations ont été systématiquement identifiées dans les lésions plus précoces (PanIN-1A) ; et la troisième est qu'on reproduit ces lésions chez la souris par la simple activation de cet oncogène dans le pancréas grâce à des approches de transgenèse. D'autres altérations génétiques ont été répertoriées dans les lésions précoces mais elles sont moins fréquentes et jamais systématiques. La progression vers les formes plus avancées de PanIN s'associe à la perte de fonction, par mutation, délétion ou au niveau épigénétique (hyperméthylation des régions promotrices), des gènes suppresseurs de tumeurs comme *ink4a, smad4, p53* ou *brca1*. Ces gènes participent à la régulation du cycle cellulaire, la sénescence, la stabilité génomique et la mort cellulaire programmée. Ces fonctions sont régulées à différents niveaux et, suivant, les fonctions de ces gènes suppresseurs de tumeurs sont redondantes. C'est pourquoi la présence de ces dernières altérations génétiques n'est pas systématique ni obligatoirement concomitante. Dans les PanIN-3 on trouve souvent la majorité de ces anomalies génétiques. En particulier, l'activité de contrôle qualité du génome y est très amoindrie, notamment à cause de la perte de fonction des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN tel que *p53* et/ou *brca1*, ce qui induit une progression de la tumeur plus rapide due à l'accumulation d'anomalies génétiques et chromosomiques qui ne sont plus contrôlées ni réparées. L'incorporation de ces milliers de nouvelles altérations génétiques aux anomalies déjà existantes dans la tumeur, apparues comme conséquence des défauts dans la réparation de l'ADN, résulte en une extraordinaire variété de phénotypes. Cela crée alors des clones cancéreux plus ou moins agressifs qui se sélectionneront avec le temps par leurs caractéristiques biologiques telles que le taux de croissance, leur résistance à la mort, leur capacité à échapper au système immunologique, etc.[5] Cette combinaison quasiment aléatoire est la cause de l'hétérogénéité que l'on observe pour les tumeurs pancréatiques.

Hétérogénéité intertumorale

Le pronostic des patients ayant un adénocarcinome pancréatique est généralement mauvais et leur réponse

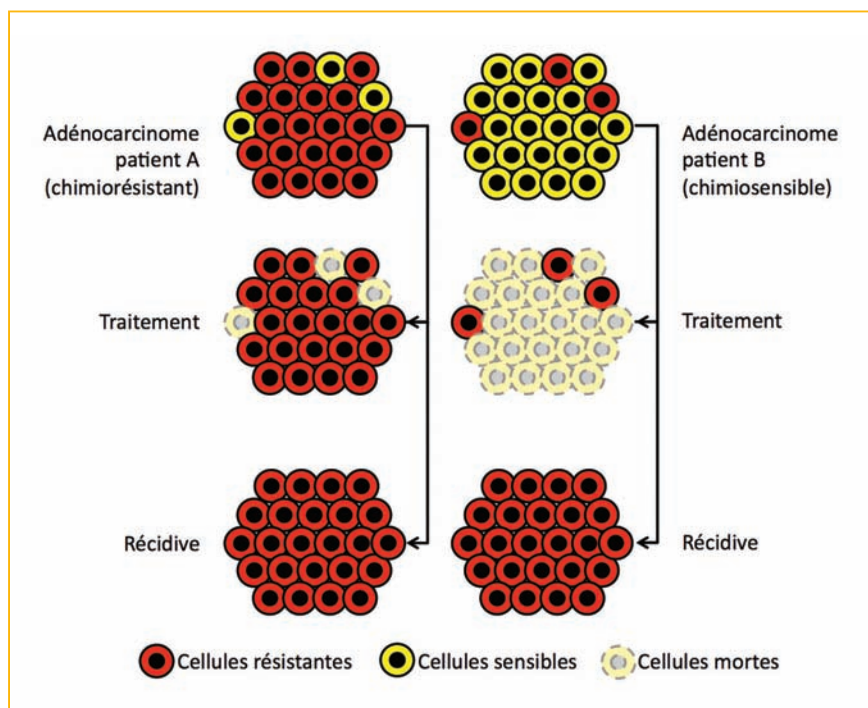


FIGURE **Hétérogénéité tumorale.** Les tumeurs pancréatiques sont constituées d'un nombre variable de cellules sensibles et résistantes aux traitements standard. Après la mise en place d'un traitement antitumoral, les adénocarcinomes constitués d'une majorité de cellules résistantes voient leur développement très peu affecté, alors que les tumeurs riches en cellules sensibles voient leur taille diminuer très significativement. Enfin, une fois que les tumeurs ont été débarrassées des cellules sensibles, les tumeurs restent formées uniquement par des cellules résistantes et se développent indépendamment de la présence de traitement.

aux traitements est très souvent transitoire, imprévisible pour le moment, et la tumeur évolue systématiquement vers le développement d'une forme résistante à la chimiothérapie. Plusieurs centres se sont intéressés à caractériser les adénocarcinomes pancréatiques, aux niveaux moléculaire et génétique, avec des approches systématiques et des technologies relativement sophistiquées. Nombreuses furent les tentatives de caractériser les tumeurs pancréatiques à des fins cliniques, mais les résultats furent très décevants et peu reproductibles à cause de la qualité des échantillons étudiés, la composition, et la quantité de stroma présente dans la pièce opératoire. Cependant, l'une des approches utilisées dans ces travaux a permis de classer rétrospectivement les tumeurs en trois catégories nommées respectivement classique, quasi mésenchymateuse et de type acinaire. La méthode fut basée sur la microdissection laser des régions tumorales et l'analyse subséquente de l'expression des ARNm à haut débit, suivie d'une analyse bio-informatique.[6]

Le résultat le plus remarquable est que l'on trouve un pronostic plus grave chez les patients ayant une forme quasi mésenchymateuse (peu différenciée).

En soi, ce travail n'a pas eu d'implication directe en clinique car l'histologie des pièces opératoires allait dans le même sens, mais a révélé que les différences entre les tumeurs peuvent être détectées par des approches moléculaires. Les études à visée pronostique sur les pièces opératoires sont, pour l'instant, d'un intérêt limité. Cependant, cette étude met en évidence que, dans un futur relativement proche, ce pronostic sera possible, par des approches moléculaires nécessitant très peu de matériel biologique (quelques cellules pourraient suffire).

Ces analyses seront développées pour des biopsies obtenues par écho-endoscopie au moment du diagnostic de la maladie. Cependant, on n'a accès aux pièces opératoires que pour 15 à 20 % des malades, mais la quasi-totalité des patients ont eu une biopsie avant tout traitement et donc le matériel provenant de ces biopsies est disponible.

Hétérogénéité intratumorale

En plus de la diversité qui engendre une hétérogénéité entre les patients, il existe une grande hétérogénéité intratumorale, c'est-à-dire qu'une tumeur est constituée par des cellules malignes qui peuvent être très différentes les unes des autres. Cette hétérogénéité a des implications sur le pronostic de la maladie ainsi que sur le degré de sensibilité aux traitements.[7]

Il est actuellement incontestable qu'un faible nombre de mutations dans une cellule permet sa transformation et une prolifération incontrôlée. On estime par conséquent que le développement d'une tumeur se ferait à partir d'une cellule ou d'un très petit nombre de cellules qui porteraient les mutations nécessaires à la transformation, ce qui explique pourquoi on trouve souvent les mêmes mutations de base dans les cancers du pancréas.

Ensuite, de nombreuses anomalies génétiques et épigénétiques viennent progressivement s'ajouter de manière aléatoire à chaque cellule transformée, générant ainsi d'infinies combinaisons d'altérations moléculaires. On a répertorié plusieurs milliers de mutations dans l'adénocarcinome pancréatique, mais pas dans la même cellule.[8] Chaque cellule porterait un nombre limité d'anomalies génétiques communes mais un grand nombre d'autres anomalies seraient distribuées dans l'ensemble des cellules. Ces anomalies se répercuteraient sur le phénotype cellulaire ; ainsi, chaque cellule aurait son propre phénotype et donc ses propres caractéristiques biologiques. Parmi ces

cellules, quelques-unes seraient responsables du très mauvais pronostic ou de la résistance à la chimiothérapie, et par conséquent la proportion de ces cellules conditionnerait l'évolution de la maladie.

Ces anomalies pourraient servir de marqueurs moléculaires. Par exemple, on observe fréquemment une réponse objective, avec réduction très significative du volume et de la taille de la tumeur, après le traitement standard chez un patient ayant un adénocarcinome pancréatique, mais cette réduction est quasi systématiquement suivie d'une récidive avec développement rapide de la tumeur et mort du patient. Ce comportement des adénocarcinomes pancréatiques s'explique par l'hétérogénéité tumorale : une tumeur est composée de différentes populations cellulaires dont un nombre important ou faible est sensible au traitement, et le reste est résistant (*v.* figure). Une majorité de cellules résistantes ou sensibles à un médicament font qu'une tumeur est partiellement résistante ou, au contraire, relativement sensible aux traitements. Les cellules sensibles sont ciblées efficacement par le médicament induisant une régression de la tumeur, mais les cellules résistantes échappent à ce traitement et sont à l'origine de la récidive tumorale.

Conclusion et perspectives

Les caractéristiques moléculaires des cellules cancéreuses pancréatiques, qui sont à l'origine de l'hétérogénéité tumorale, expliqueraient le comportement clinique des patients affectés par cette pathologie. Il sera nécessaire, dans un premier temps, et c'est ce à quoi l'on assiste en ce moment, d'effectuer la recherche systématique et complète des anomalies moléculaires des cellules cancéreuses pancréatiques, et, dans un deuxième temps, il faudra étudier leur implication dans l'évolution clinique et dans la chimiosensibilité afin de les utiliser comme marqueurs moléculaires. Cependant, à cause de l'hétérogénéité tumorale, dans un futur relativement proche, nous serons obligés de caractériser ces anomalies, dans un nombre significatif et représentatif de cellules de l'ensemble de la tumeur, au niveau de la « cellule unique ». Cela nous permettra d'avoir une idée précise du degré d'hétérogénéité de la tumeur et surtout d'estimer à quelles molécules seront sensibles ces différentes populations. La méthodologie et les techniques nécessaires ne sont pas encore disponibles au niveau clinique mais elles le sont au niveau des laboratoires de recherche. Aujourd'hui, plus que jamais, les avancées dans le domaine du cancer du pancréas ne viendront que si les oncologues, les chirurgiens et les chercheurs mettent en commun leurs savoir-faire et leurs outils. •

J. L. Iovanna déclare avoir une participation financière dans le capital de la société Dynabio SA.

RÉFÉRENCES

1. **Cubilla AL, Fitzgerald PJ.** Morphological lesions associated with human primary invasive nonendocrine pancreas cancer. Cancer Res 1976;36, 2690-8.
2. **Brat DJ, Lillemoe KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH.** Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg Pathol 1998;22:163-9.
3. **Albores-Saavedra J, Heffess C, Hruban RH, Klimstra D, Longnecker D.** Recommendations for the reporting of pancreatic specimens containing malignant tumors. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Am J Clin Pathol 1999;111:304-7.
4. **HrubanRH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al.** (2001). Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol 2001;25:579-86.
5. **Iovanna J, Mallmann MC, Goncalves A, Turrini O, Dagorn JC.** Current knowledge on pancreatic cancer. Front Oncol 2012;2:6.
6. **Collisson EA, Sadanandam A, Olson P, et al.** Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. Nat Med 2011;17:500-3.
7. **Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, et al.** Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. Science 2014;346:256-9.
8. **Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al.** Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. Science 2008;321:1801-6.

►► *suite de la p. 366* de survenue plus tardive. Une analyse poolée de l'indice de masse corporelle chez les Américains d'origine africaine a montré que l'obésité était associée à une augmentation de la mortalité par cancer pancréatique dans cette population.

Activité physique

Une étude multicentrique portant sur 826 cas de cancer pancréatique et 930 cas-contrôles appariés, a montré que l'activité physique régulière réduisait le risque de cancer pancréatique, en particulier chez les femmes.

Allergies

Il a été rapporté une relation inverse entre les antécédents personnels d'allergie (rhume des foins, allergies aux animaux, à la poussière et aux moisissures) et le risque de survenue de cancer pancréatique.

Groupes sanguins

Faisant suite à une importante étude sur les variants alléliques des groupes sanguins ABO,[7] il a été montré que le groupe sanguin A était associé à un risque accru, tandis que le groupe O était associé à une réduction de ce risque.

Pancréatite chronique

L'association entre pancréatite chronique alcoolique et cancer pancréatique peut s'expliquer par la consommation excessive d'alcool et par le tabagisme. Un intervalle prolongé de 10 à 20 ans est en général requis pour valider l'hypothèse

d'un rôle déclencheur de la pancréatite chronique. Les individus qui ont eu une pancréatite chronique de survenue précoce ont un risque majoré d'adénocarcinome pancréatique, en accord avec la constatation que les patients ayant une pancréatite héréditaire et une pancréatite tropicale sont des patients à haut risque de cancer.

Diabète

Le risque de cancer pancréatique associé à la survenue du diabète est inversement corrélé à la durée de la maladie. Parce que le diabète de survenue récente peut indiquer un cancer pancréatique infraclinique, ce groupe de patients est susceptible de constituer une population chez qui le cancer doit pouvoir être détecté à un stade infraclinique pour autant qu'une méthode de dépistage devienne opérationnelle.

Syndromes génétiques ou mutations de la lignée germinale

Les syndromes génétiques liés à des mutations de la lignée germinale concernent environ 10 % des patients (*v.* tableau). L'adénocarcinome pancréatique familial, dont le trait génétique n'est pas encore établi, est défini lorsque l'adénocarcinome pancréatique survient dans des familles parmi lesquelles deux apparentés du premier degré ont fait l'objet de ce même diagnostic. Les analyses prospectives de ces familles montrent la majoration du risque de développer un adénocarcinome pancréatique par rapport à la population générale.

Prévention et dépistage

La prévention primaire de l'adénocarcinome pancréatique se borne, en l'état actuel, à préconiser l'arrêt du tabac, le respect d'une hygiène de vie et d'une activité physique régulière. Le dépistage pourrait s'adresser à une population ultrasélectionnée qui a un risque très élevé par rapport à celui de la population générale : gros fumeurs, sujets ayant une histoire d'adénocarcinome pancréatique familial, une longue histoire de pancréatite chronique, un diabète de survenue récente, ou qui ont des mutations caractérisées de la lignée germinale. •

C. Partensky déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ **Épidémiologie des adénocarcinomes pancréatiques**

Le cancer pancréatique, dont la variété la plus fréquente est représentée par les adénocarcinomes pancréatiques, constitue un important problème de santé publique dans les pays développés. En raison du vieillissement de la population et de l'augmentation du niveau de vie des pays les plus pauvres, il est prévu que plus d'un demi-million d'individus décéderont de cancer pancréatique dans le monde en 2030. L'âge et le tabagisme constituent les facteurs de risque essentiels, alors que, dans une moindre proportion, plusieurs syndromes héréditaires en relation avec des facteurs génétiques définis participent à une augmentation significative du risque. L'histoire familiale de cancer pancréatique chez les apparentés du premier degré est une cause de majoration du risque dont le trait génétique, vraisemblablement à faible pénétrance, n'est pas encore clairement identifié. Ce risque augmente avec le nombre d'apparentés affectés. Les stades précurseurs du cancer invasif constituent trois types anatomo-pathologiques. Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses et les cystadénomes mucineux se présentent sous forme de lésions macroscopiquement décelables, tandis que les néoplasies pancréatiques intra-épithéliales se présentent sous forme de lésions microscopiques. Il est désormais possible d'identifier des sujets à haut risque de cancer pancréatique susceptibles de tirer bénéfice d'un dépistage précoce.

SUMMARY **Epidemiology of pancreatic adenocarcinomas**

Pancreatic cancer, mostly represented by pancreatic ductal adenocarcinoma, is a major public health burden in developed countries. More than half a million people are expected to die from pancreatic cancer, worldwide, in 2030. Age and tobacco are the main identified risk factors in sporadic cases, when many genetic syndromes increase the risk significantly. History of pancreatic cancer is a significant risk factor for pancreatic cancer for any first-degree related individual, known as familial pancreatic cancer. The genetic signature of this syndrome is probably due to a still not identified autosomal dominantly inherited gene with reduced penetrance. The risk increases with the number of first-degree relatives involved. Precursor lesions are known to give rise to invasive pancreatic cancer. These particular lesions are either macroscopic (intraductal papillary mucinous neoplasia and mucinous cystic neoplasms), or microscopic (pancreatic intraepithelial neoplasia). It is possible to identify a group of high-risk individuals who could be candidate for screening.

RÉFÉRENCES

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49:1374-403.
2. Mayor S. Deaths from pancreatic cancer in Europe continue to increase while rates for other cancers fall. BMJ 2014;348:g2914.
3. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. N Engl J Med 2014;371:1039-49.
4. Kinoshita S, Wagatsuma Y, Okada M. Geographical distribution for malignant neoplasm of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan. Int J Health Geogr 2007;6:34.
5. Tingstedt B, Andersson E, Flink A, Bolin K, Lindgren B, Andersson R. Pancreatic cancer, healthcare cost, and loss of productivity: a register-based approach. World J Surg 2011;35:2298-305.
6. Talamini R, Polesel J, Gallus S, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy. Eur J Cancer 2010;46:370-6.
7. Wolpin BM, Kraft P, Xu M, et al. Variant ABO blood group alleles, secretor status, and risk of pancreatic cancer: results from the pancreatic cancer cohort consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:3140-9.

UNE CHIRURGIE PRÉVENTIVE POUR AMÉLIORER LE PRONOSTIC EST PRINCIPALEMENT INDIQUÉE DANS LES TIPMP DU CANAL PRINCIPAL

Chirurgie des lésions à risque d'adénocarcinome du pancréas

Alain Sauvanet
Université Paris 7-Diderot ; service de chirurgie hépatique et pancréatique, hôpital Beaujon, 92118 Clichy, France.
alain.sauvanet@bjn.aphp.fr

Le pronostic de l'adénocarcinome du pancréas est globalement mauvais. La guérison ne peut être obtenue que par une résection chirurgicale complète pour une tumeur si possible peu évoluée. La chirurgie suivie de chimiothérapie adjuvante permet des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 30 % seulement,[1] ce qui souligne l'intérêt d'un traitement le plus précoce possible.

Récemment, plusieurs entités susceptibles de se transformer en adénocarcinomes du pancréas ont été identifiées. Il s'agit des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP),[2] des cystadénomes mucineux,[3] de la pancréatite chronique héréditaire,[4] du cancer pancréatique familial,[5] et de certains syndromes génétiques.[6] Certaines de ces entités (TIPMP et cystadénome mucineux) sont facilement diagnosticables en imagerie alors que d'autres (cancer familial et syndrome génétique) le sont moins. Leur identification et une meilleure connaissance de leur risque de dégénérescence ont permis de développer la chirurgie préventive de l'adénocarcinome du pancréas. Ainsi, la réalisation de pancréatectomie pour des TIPMP non invasives ou pour des cystadénomes mucineux permet un bien meilleur pronostic que les pancréatectomies pour TIPMP invasive ou cystadénocarcinome.[7]

Lésions histologiques précancéreuses

L'adénocarcinome du pancréas est précédé, dans ces entités, par des lésions histologiques de l'épithélium canalaire dénommées, soit TIPMP, soit néoplasies intraépithéliales pancréatiques (PanIN).[8] Le point commun de ces deux types de lésion est d'être constitué de néoplasie intra-épithéliale d'abord non invasive évoluant progressivement (dysplasie légère, puis modérée, puis sévère) avant de se transformer en carcinome invasif. Elles peuvent toutes deux intéresser le canal principal et les canaux secondaires. Les TIPMP et les PanIN sont différenciées par l'existence d'une mucosécrétion présente dans les TIPMP, absente dans les PanIN, mucosécrétion qui est responsable d'une dilatation canalaire (les PanIN ne sont donc pas facilement visibles en imagerie). Par définition, les PanIN sont présentes dans les canaux n'excédant pas 5 mm de diamètre, alors que les TIPMP sont présentes dans des canaux beaucoup plus dilatés et volumineux.[8] Les mécanismes moléculaires à l'origine de la création des PanIN et TIPMP sont mal connus. Par convention, les PanIN en dysplasie légère sont appelées PanIN 1, en dysplasie modérée PanIN 2 et en dysplasie sévère PanIN 3. Les TIPMP peuvent être de plusieurs phénotypes : principalement gastrique, pancréatobiliaire, et intestinal. Les TIPMP de type gastrique sont souvent limitées aux canaux secondaires et d'évolution favorable. Les TIPMP de type intestinal sont plutôt localisées au niveau du canal principal, et peuvent dégénérer sous forme d'adénocarcinome colloïde muqueux. Enfin, les TIPMP de phénotype pancréatobiliaire évoluent souvent vers un adénocarcinome de même phénotype et de plus mauvais pronostic.[9] Le temps nécessaire à la constitution successive de ces différentes lésions est mal connu. Toutefois, dans les séries chirurgicales, les patients ayant une TIPMP en dysplasie modérée étaient en moyenne 5 ans plus jeunes que ceux ayant une TIPMP invasive.[10]

Tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses

Elles sont habituellement diagnostiquées chez des patients de la 6e ou de la 7e décennie avec une légère prédominance masculine.[2, 7, 10] Leur découverte est souvent fortuite (30 %), ou faite devant des douleurs ou une pancréatite aiguë (environ 30 %), sinon au stade de cancer. Elles sont le plus souvent localisées au niveau des canaux secondaires *(branch duct type)*, mais peuvent intéresser le canal principal *(main duct type)*, ou les deux types de canaux *(mixed type)*. L'évaluation préthérapeutique des TIPMP comprend un bilan biologique simple (glycémie, bilan hépatique, dosage du CA 19-9 sérique), une imagerie en coupes (tomodensitométrie [TDM] en coupes fines avec injection ; imagerie par résonance magnétique [IRM] avec injection de produit de contraste et séquences de pancréatographie) et une écho-endoscopie.

L'existence ou non d'une atteinte du canal principal est très importante. Cette atteinte est très peu probable si le canal de Wirsung a moins de 5 mm de diamètre,



FIGURE 1 Tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse du pancréas avec atteinte mixte (canal principal et canaux secondaires). Notez la franche dilatation du canal pancréatique principal corporéo-caudal (têtes de flèche), devant faire porter l'indication opératoire ; les canaux secondaires sont dilatés dans la tête et l'isthme (flèches rouges).

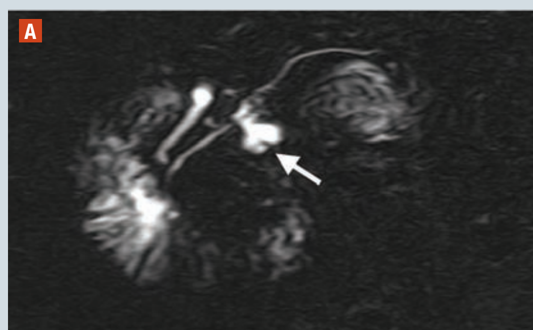




FIGURE 2 Tumeur intracanalaire papillaire et mucineuse des canaux secondaires du pancréas. Aspect en pancréatographie par résonance magnétique. A) Le canal dilaté (flèche) mesure 20 mm, a des contours polycycliques, et un contenu purement liquidien. Si le malade est asymptomatique, il s'agit d'une indication de surveillance régulière. B) Le canal dilaté (flèche) situé dans le crochet mesure 35 mm et surtout contient des images lacunaires correspondant à des nodules muraux ; une duodéno-pancréatectomie céphalique a été faite et les nodules muraux étaient en dysplasie sévère.

probable s'il mesure entre 5 et 10 mm, et très probable (avec alors également un risque élevé de cancer) s'il mesure plus de 10 mm de diamètre.[2, 7, 10]

Le risque de dégénérescence est statistiquement lié à l'existence ou non d'une atteinte du canal principal.[2, 10] Dans les TIPMP limitées aux canaux secondaires, le risque de survenue d'un cancer est de 15 à 20 %, alors qu'il est de 55 à 60 % lorsqu'il existe une atteinte du canal pancréatique principal.[2]

Les TIPMP du canal principal diagnostiquées de façon certaine ou fortement suspectées sont donc des indications opératoires (fig. 1) qui peuvent être pondérées par l'âge, l'état général, éventuellement l'étendue prévisible de l'exérèse, et surtout l'existence de critères faisant suspecter une dégénérescence à court terme (épaississement ou nodules muraux du canal principal, diamètre supérieur ou égal à 10 mm, éventuellement cytologie par voie endoscopique transpapillaire).[2] À l'inverse, les TIPMP des canaux secondaires sont si possible surveillées par des imageries répétées (principalement IRM et écho-endoscopie), sauf symptômes invalidants (pancréatites à répétition) ou présence de critères faisant suspecter une dégénérescence à court terme : diamètre des canaux secondaires de plus de 30 mm, mais surtout nodules muraux (fig. 2), masse tissulaire, et élévation du CA 19-9 sérique).[11]

La TIPMP est une maladie qui est prédomine dans deux tiers des cas dans la tête du pancréas. L'intervention la plus fréquente est donc une duodéno-pancréatectomie céphalique.[9] Certaines atteintes limitées à gauche relèvent d'une pancréatectomie gauche et certaines atteintes diffuses, en particulier du canal principal, peuvent justifier, même dans le cadre de la chirurgie préventive, une duodéno-pancréatectomie totale sous couvert d'une confirmation histologique extemporanée de l'extension de la maladie à l'ensemble de la glande.[12] Certaines atteintes très localisées ou même uniques des canaux secondaires peuvent justifier une exérèse limitée (énucléation, pancréatectomie médiane, résection du crochet) dans le but de préserver du parenchyme et de limiter les séquelles fonctionnelles à distance.[13]

Après pancréatectomie partielle, les patients doivent être surveillés à distance en raison du risque de survenue d'une deuxième localisation, voire même d'un adénocarcinome du pancréas se développant à distance des lésions de TIPMP, et conduisant à une réintervention dans moins de 10 % des cas.[14]

Cystadénome mucineux

Cette tumeur atteint les femmes dans plus de 95 % des cas, est souvent située

à gauche (trois quarts des cas), et associe un épithélium mucineux susceptible de dégénérer et un stroma de type ovarien. Ces tumeurs augmentent progressivement de taille, peuvent être découvertes de façon fortuite, ou en raison de leur volume ou d'un effet compressif sur le canal de Wirsung (douleurs, pancréatite aiguë). Elles sont souvent découvertes à partir de la 4e décennie.[3, 15] Le diagnostic est facile en imagerie (paroi visible car épaisse, se rehaussant après injection de produit de contraste à la TDM et en IRM) [fig. 3]. En cas de doute, en particulier avec un pseudokyste ou un cystadénome séreux (qui est sans risque de dégénérescence), il faut reconstituer l'histoire clinique (si le cystadénome mucineux était présent au début des douleurs, il est la cause de la pancréatite et non sa conséquence) et ponctionner la lésion pour cytologie et surtout doser l'antigène carcino-embryonnaire, dont le taux est bas (< 5 ng/mL) dans les cystadénomes séreux et élevé (> 200 ng/mL) dans les cystadénomes mucineux. Le risque de dégénérescence existe si la lésion mesure plus de 4 ou 5 cm de diamètre, surtout s'il existe des nodules muraux en imagerie. L'exérèse peut être une énucléation (si la lésion est bénigne et à distance du canal de Wirsung), sinon il s'agit d'une pancréatectomie caudale.[3, 15]

Pancréatite chronique héréditaire

L'inflammation chronique est le mécanisme avancé pour expliquer l'augmentation du risque d'adénocarcinome du pancréas en cas de pancréatite chronique, quelle qu'en soit l'étiologie. Le risque d'adénocarcinome du pancréas est modéré dans le cadre de la pancréatite chronique alcoolique : il existe un sur-risque par rapport à la population générale de l'ordre de 20 mais avec une incidence cumulée qui reste faible (environ 2 % à 10 ans du diagnostic, et 4 % à 20 ans).[16] Le tabagisme, fréquemment présent en cas de pancréatite alcoolique, est un autre cofacteur favorisant.

Une pancréatite chronique peut survenir à la suite de la mutation d'un des gènes impliqués dans les mécanismes biochimiques de la sécrétion exocrine (le plus fréquent en France est *PRSS1*, gène codant le trypsinogène cationique).[17] Le risque cumulé de développement d'un adénocarcinome du pancréas dans la pancréatite héréditaire est de l'ordre de 50 % à 70 ans, donc beaucoup plus élevé que dans la pancréatite chronique alcoolique. Cela pourrait être expliqué par une plus longue durée d'exposition au processus inflammatoire qui a débuté dans l'enfance. Les deux principaux cofacteurs de risque sont le tabagisme et le diabète.[17] Il faut donc demander aux patients d'éviter ou d'arrêter toute consommation de tabac.

Le dépistage de l'adénocarcinome dans la pancréatite chronique est difficile en raison des remaniements parenchymateux induits par la maladie, qui compliquent la détection précoce des nodules carcinomateux, et pose parfois des problèmes d'observance chez des patients ayant souvent des symptômes anciens.

Pour l'ensemble de ces raisons, la pancréatite chronique, en particulier héréditaire est finalement une indication rare de pancréatectomie préventive mais qui peut aller jusqu'à la duodénopancréatectomie totale. Certains centres associent alors une autotransplantation des îlots de Langherans afin de limiter le risque de diabète.[18]

Cancer pancréatique familial

Le cancer pancréatique familial est une entité syndromique dont les mécanismes génétiques sont encore mal connus. Il pourrait s'agir d'une transmission autosomale dominante de pénétrance variable, augmentée par des cofacteurs environnementaux, en particulier le tabac. On considère que le diagnostic de cancer pancréatique familial conduisant à un sur-risque pour un patient index, sur-risque devant justifier une politique de dépistage, est présent si au moins deux apparentés dont un au 1er degré ont eu un adénocarcinome du pancréas.[5]

Le risque de survenue d'un adénocarcinome du pancréas est lié au nombre de

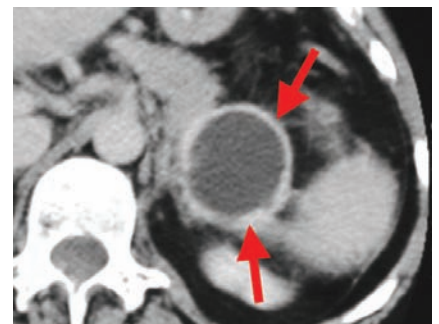


FIGURE 3 Cystadénome mucineux du pancréas gauche. Tomodensitométrie après injection de produit de contraste.
Noter la paroi épaisse rehaussée après injection (flèches rouges).

sujets atteints dans la famille, à leur proximité généalogique, mais aussi à l'âge de survenue des adénocarcinomes du pancréas dans la famille (les cancers apparaissant à un âge d'autant plus jeune que les patients index l'étaient également au diagnostic). Si l'incidence de l'adénocarcinome du pancréas dans la population générale est d'environ 5/100 000 par an, l'existence d'un cancer chez un apparenté au 1er degré augmente le risque de cancer d'un facteur 5 ou 6, de deux apparentés d'un facteur 6 à 18, et de trois apparentés d'un facteur 32 à 54.[5]

Le dépistage de l'adénocarcinome du pancréas chez les apparentés ainsi identifiés repose sur l'IRM avec séquences de pancréato-IRM et injection de produit de contraste et sur l'écho-endoscopie,[6] qui doit être faite par un opérateur très expérimenté et doit éventuellement comprendre une ponction à visée biopsique et/ou cytologique.

Le dépistage peut découvrir des lésions solides ou kystiques (il s'agit alors en règle de TIPMP) mais il n'y a pas de consensus formel sur le type précis d'anomalie devant faire réaliser une pancréatectomie préventive. L'étendue exacte de cette pancréatectomie est aussi source de controverses. Une duodénopancréatectomie céphalique ou une pancréatectomie gauche peuvent être indiquées d'emblée en cas d'anomalie focale.[5] Lorsqu'on suspecte des anomalies diffuses, on peut proposer dans un

premier temps une pancréatectomie limitée à la queue, par exemple sous cœlioscopie, afin de permettre une bonne analyse des lésions épithéliales présentes dans le parenchyme.[5] La présence de lésions en dysplasie sévère (PanIN 3), en particulier sur la tranche de section, constitue un fort argument en faveur d'une réintervention pour totalisation de la pancréatectomie.[5]

Mutations génétiques à l'origine de cancer du pancréas

Ces mutations s'intègrent dans des syndromes familiaux bien documentés, au sein desquels l'adénocarcinome du pancréas n'est en règle pas le cancer le plus fréquent mais pose problème du fait de son mauvais pronostic. La prise en charge de ces familles repose d'abord sur une consultation d'oncogénétique qui doit identifier la mutation suspectée chez les patients atteints, puis la rechercher chez leurs apparentés. Le dépistage des lésions pancréatiques ne doit être réalisé qu'après cette consultation.

Les mutations les plus fréquentes intéressent les gènes *breast related cancer (BRCA)* 1 et 2, qui exposent les femmes principalement au risque de cancer du sein et de l'ovaire. Le risque d'adénocarcinome du pancréas est plus faible que celui de cancer du sein mais, globalement, il est 3 à 8 fois plus important que dans la population générale avec un risque absolu d'environ 0,5 % à 50 ans et 5 % à 70 ans.[19] La suspicion de mutation des gènes *BRCA1/BRCA2* repose sur une histoire familiale très évocatrice. La chirurgie pancréatique préventive a une place nettement moins importante que celle des adénocarcinomes du sein ou de l'ovaire.

Le syndrome des mélanomes atypiques multiples familiaux *(familial atypical multiple mole-melanoma)* est une maladie autosomale dominante à pénétrance variable liée à la mutation du gène *P16*.[6] Le risque relatif d'adénocarcinome pancréatique est d'environ 15, exposant à un risque absolu de cancer de 1 à 2 % à 50 ans et 10 à 15 % à 70 ans.[6] Le syndrome de Lynch augmente le risque de développer un adénocarcinome du pancréas d'un facteur 8, soit un risque absolu d'environ 4 %.[6] Enfin, le syndrome de Peutz-Jeghers est plus rare mais associé à un risque relatif d'adénocarcinome du pancréas très important (autour de 130) avec un risque absolu d'environ 4 % à 50 ans et 35 % à 60 ans.[6]

Quelles sont les limites du dépistage et de la chirurgie préventive chez les sujets à risque ?

Dépister l'adénocarcinome du pancréas chez un sujet à risque et prendre la décision d'une pancréatectomie préventive nécessite une excellente connaissance des maladies pancréatiques et génétiques, et une parfaite collaboration entre gastroentérologues, radiologues, écho-endoscopistes, pathologistes, oncogénéticiens et chirurgiens. L'utilisation de moyens diagnostiques performants est réservée à des centres experts. Malgré cela, ce domaine est caractérisé par quelques problèmes :

– sa rentabilité est faible, aussi bien chez les sujets dépistés que par rapport à l'ensemble des patients qui vont développer un adénocarcinome du pancréas ; en effet, sur 100 patients qui développent un adénocarcinome du pancréas, seuls 15 à 20 % le font en raison d'une maladie prédisposante, les autres le développant en raison soit du tabagisme, soit de facteurs environnementaux ou métaboliques (obésité, diabète) ;[20]

– cette politique de dépistage génère une anxiété souvent importante chez les sujets dépistés et a un coût difficilement chiffrable ;

– en cas de PanIN ou de TIPMP, le « seuil » devant faire déclencher une intervention préventive reste imparfaitement défini. Par exemple, dans le cas des TIPMP du canal principal, il existe certainement des patients ayant des lésions à risque faible ou nul de dégénérescence, mais on ne sait pas encore les identifier. Dans les TIPMP des canaux secondaires, après une période où l'on tenait surtout compte de la taille des canaux pour décider d'une intervention, on tient compte actuellement davantage du « contenu » des canaux dilatés (nodules muraux, voire analyse biochimique et cytologie du liquide intrakystique). Il est donc nécessaire, en particulier dans le cadre de l'entité la plus fréquente (TIPMP), de réévaluer de façon permanente les critères d'indication opératoire, afin de poser celle-ci de façon sensible (réséquer des lésions susceptibles de dégénérer à court ou moyen terme) mais aussi spécifique (afin d'éviter d'opérer des lésions sans risque) ;

– le choix entre pancréatectomie partielle ou pancréatectomie totale est complexe ;[5] les premières entraînent moins de séquelles mais sont peu logiques en cas d'altération génétique ;

– quelle que soit l'intervention envisagée, la chirurgie pancréatique expose à une morbidité importante principalement liée à la fistule pancréatique avec un risque de sepsis ou d'hémorragie par érosion artérielle ;[9]

– à l'exception des énucléations et pancréatectomies limitées, la chirurgie pancréatique est pourvoyeuse d'insuffisance pancréatique, principalement de diabète pour la pancréatectomie gauche et d'insuffisance exocrine pour la duodéno-pancréatectomie céphalique.[21]

Conclusion

La chirurgie préventive de l'adénocarcinome du pancréas est une entité relativement nouvelle justifiée par l'amélioration du pronostic qu'elle permet dans certaines affections à haut risque de dégénérescence. Son indication principale est représentée par les TIPMP. Pour ces dernières, une résection doit être proposée en cas d'atteinte du canal principal. En revanche, lorsque la TIPMP est limitée aux canaux secondaires, les indications sont sélectives et reposent sur l'analyse de critères cliniques, biologiques, et surtout d'imagerie. Le cystadénome mucineux est de diagnostic plus facile et il est souvent possible de proposer un geste limité avec un bon service médical rendu.

La pancréatite chronique alcoolique entraîne un sur-risque modéré d'adénocarcinome du pancréas, mais le dépistage du cancer est difficile en imagerie. Pour la pancréatite chronique familiale, le risque d'adénocarcinome du pancréas est très important et peut justifier une exérèse qui peut aller jusqu'à la pancréatectomie totale. Le cancer pancréatique familial et certains syndromes génétiques exposant à l'adénocarcinome du pancréas sont des entités moins bien connues pour lesquelles la première étape de prise en charge est une consultation d'oncogénétique. Si celle-ci justifie le bien-fondé d'un dépistage, celui-ci doit être mené dans un centre spécialisé et repose principalement sur l'IRM et l'écho-endoscopie. Toutefois, les indications de pancréatectomie préventive restent difficiles à poser, aussi bien en ce qui concerne le moment de l'intervention que son étendue. •

RÉSUMÉ **Chirurgie des lésions à risque d'adénocarcinome du pancréas**

La chirurgie préventive de l'adénocarcinome du pancréas est justifiée par l'amélioration du pronostic qu'elle permet dans certaines affections à haut risque de transformation maligne. Sa principale indication est représentée par les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP). Pour ces dernières, une résection doit être proposée en cas d'atteinte du canal principal. En revanche, dans les TIPMP limitées aux canaux secondaires, les indications sont sélectives et reposent principalement sur l'analyse de l'imagerie. Le cystadénome mucineux est observé quasi uniquement chez la femme, souvent localisé à gauche et accessible à un geste limité. La pancréatite chronique alcoolique entraîne un sur-risque modéré d'adénocarcinome mais le dépistage du cancer est difficile en imagerie. Pour la pancréatite chronique familiale, le risque de cancer est très important et peut justifier une exérèse qui peut aller jusqu'à la pancréatectomie totale. Le cancer pancréatique familial et certains syndromes génétiques sont des entités moins bien connues pour lesquelles la première étape est une consultation d'oncogénétique. Si un dépistage est indiqué, celui-ci repose surtout sur l'imagerie par résonance magnétique et l'écho-endoscopie. Toutefois, les indications de la pancréatectomie préventive restent difficiles à poser, aussi bien en ce qui concerne le moment de l'intervention que son étendue.

SUMMARY **Surgery for lesions at risk for pancreatic cancer**

Preventive surgery of pancreatic adenocarcinoma is warranted by the substantial benefit in prognosis observed in some diseases at high-risk for malignant transformation. The main indication is intraductal papillary and mucinous neoplasms, in which surgical resection must be proposed in case of main duct involvement. Conversely, in branch-duct IPMN, surgical indications are selective and based mainly on imaging findings. Mucinous cystadenoma is almost exclusively observed in female, and often localized in the distal pancreas and amenable to a limited resection. Chronic alcoholic pancreatitis results in a moderately increased risk of pancreatic cancer but screening by imaging is difficult. Concerning familial chronic pancreatitis, risk of cancer is very important and warrants resection up to total pancreatectomy. Familial pancreatic cancer and some others genetic predispositions are less known. The first step of their management is an oncogenetician counsel. If screening is indicated, it should rely mainly on MRI and endoscopic ultrasound. However, indications of preventive pancreatectomy are difficult to established, both concerning time and extent of resection.

A. Sauvanet déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al.** A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-10.
2. **Sauvanet A.** Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: indication, extent, and results of surgery. Surg Oncol Clin N Am 2008;177:587-606.
3. **Le Baleur Y, Couvelard A, Vullierme MP, et al.** Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: definition of preoperative imaging criteria for high-risk lesions. Pancreatology 2011;11:495-9.
4. **Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P.** An overview of hereditary pancreatitis. Dig Liver Dis 2012;44:8-15.
5. **Canto M, Harinck F, Hruban R, et al.** International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. Gut 2013;62:339-47.
6. **Canto MI, Hruban RH, Fishman EK.** Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. Gastroenterology 2012;142:796-804.
7. **Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, et al.** Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. Pancreas 2004;28:241-6.
8. **Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, et al.** An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. Am J Surg Pathol 2004;28:977-87.
9. **Distler M, Kersting S, Niedergethmann M, et al.** Pathohistological subtype predicts survival in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. Ann Surg 2013;258:324-30.
10. **Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, et al.** Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. Ann Surg 2004;239:678-85.
11. **Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, et al.** Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. Clin Gastroenterol Hepatol 2006,4:460-8.
12. **Barbier L, Jamal W, Dokmak S, et al.** Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. HPB (Oxford) 2013. doi: 10.1111/hpb.12054.
13. **Sauvanet A, Gaujoux S, Blanc B, et al.** Parenchyma-sparing pancreatectomy for presumed non-invasive IPMN. Ann Surg 2014;260:364-71.
14. **Kang MJ, Jang JY, Lee KB, Chang YR, Kwon W, Kim SW.** Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. Ann Surg 2014;260:356-63.
15. **Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, et al.** Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. Ann Surg 2008;247:571-9.
16. **Malka D, Hammel P, Maire F, et al.** Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. Gut 2002;51:849-52.
17. **Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al.** The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. Gut 2009;58:97-103.
18. **Chinnakotla S, Bellin MD, Schwarzenberg SJ, et al.** Total pancreatectomy and islet autotransplantation in children for chronic pancreatitis: indication, surgical techniques, postoperative management, and long-term outcomes. Ann Surg 2014;260:56-64.
19. **Mersch J, Jackson MA, Park M, et al.** Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. Cancer 2014;121:269-75.
20. **Corcos O, Ruszniewski P.** Épidémiologie et facteurs de risque de l'adénocarcinome pancréatique. In : Traité de Pancréatologie Clinique, Lévy Ph, Ruszniewski Ph, Sauvanet A edit. Paris : Flammarion, 2005:156-60.
21. **Sauvanet A.** Conséquences fonctionnelles de la chirurgie pancréatique. In : Traité de Pancréatologie Clinique, Lévy Ph, Ruszniewski Ph, Sauvanet A edit. Paris : Flammarion, 2005:377-88.

L'ÉCHOGRAPHIE EN PREMIÈRE INTENTION, LA TOMODENSITOMÉTRIE POUR LE DIAGNOSTIC ET LE BILAN D'EXTENSION

Imagerie conventionnelle des adénocarcinomes du pancréas

Marc Zins
Service d'imagerie médicale, groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, 75014 Paris, France.
mzins@hpsj.fr

L'imagerie joue toujours un rôle majeur dans le diagnostic et la prise en charge de l'adénocarcinome du pancréas. Elle permet à la fois de porter le diagnostic positif de tumeur pancréatique et d'en réaliser le bilan d'extension. En 2015, la tomodensitométrie (TDM) reste la technique de référence pour l'évaluation initiale et le suivi de l'adénocarcinome du pancréas. Cet article se propose de revoir les performances diagnostiques des différentes techniques d'imagerie conventionnelles et de discuter la problématique du dépistage et du suivi des lésions à risque.

Techniques d'imagerie et problématique dans l'adénocarcinome pancréatique

La plupart des adénocarcinomes pancréatiques sont encore découverts à un stade avancé expliquant le très mauvais pronostic de ce cancer. Les questions posées alors au radiologue sont les suivantes :
– la tumeur est-elle localement avancée (envahissement certain des axes vasculaires cœlio-mésentériques), voire métastatique (essentiellement au foie ou au péritoine) ? Ce qui va conduire à un traitement à visée palliative ;
– la tumeur est-elle limitée au pancréas et résécable chirurgicalement ?
– y a-t-il des variantes anatomiques qui vont influencer le geste chirurgical (artère hépatique droite, sténose du tronc cœliaque) ?
Récemment, les questions posées se sont modifiées car la place des traitements néo-adjuvants va croissant. Il faut alors, dans la mesure du possible, pouvoir anticiper sur la qualité de la résection chirurgicale en termes d'envahissement microscopique des marges et préférer un traitement par radio-chimiothérapie première en cas de lésion de « résécabilité limite » à haut risque donc de marges envahies.[1, 2]

Échographie

L'échographie est l'imagerie de première intention dans le bilan d'un ictère ou d'une douleur abdominale. L'adénocarcinome pancréatique se traduit typiquement en échographie par une formation hypo échogène, à contours flous, déformant ou non les contours de la glande. Les principales limites de l'échographie sont les tumeurs de taille inférieure à 2 cm, les tumeurs situées dans le pancréas gauche (en particulier dans la queue), et les limites techniques classiques de l'échographie (obésité, interpositions digestives), particulièrement pénalisantes dans l'exploration échographique du pancréas.[2]

Tomodensitométrie

Le diagnostic de cancer du pancréas en tomodensitométrie (TDM) repose sur des signes directs et indirects. La TDM doit être réalisée spécifiquement pour une étude du pancréas (acquisition de plusieurs phases après injection de contraste iodé).

Signes directs

L'adénocarcinome pancréatique se traduit typiquement (dans 85 à 95 % des cas) par une masse hypodense, souvent mal limitée, après injection de produit de contraste iodé et étude à un temps artériel tardif et veineux (fig. 1). Dans 5 à 15 % des cas la lésion est isodense au pancréas et donc n'est pas visible directement.[2]



FIGURE 1 **Patient de 74 ans consultant pour ictère d'apparition récente et amaigrissement. Adénocarcinome de la tête du pancréas en tomodensitométrie.**
Présence d'une lésion hypodense centrée sur la tête du pancréas (A) avec dilatation d'amont du canal de Wirsung (tête de flèche) et de la voie biliaire principale (flèche) [B].

Signes indirects

Les signes indirects dépendent du siège de la lésion et résultent des conséquences de l'obstacle tumoral : dilatation des voies biliaires intra- et extrahépatiques, dilatation du canal pancréatique principal, atrophie parenchymateuse pancréatique en amont de la tumeur (fig. 1).

Les performances de la TDM pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique sont excellentes dans les principales séries publiées avec une sensibilité dépassant le plus souvent 90 %.[2]

Bilan d'extension

Il repose essentiellement sur les données de la TDM.

Envahissement vasculaire. Les signes formels d'envahissement vasculaire sont l'occlusion ou la thrombose, une diminution de calibre du vaisseau (sténose), l'englobement tissulaire sur 180° ou plus du vaisseau, même en l'absence de diminution de calibre (fig. 2 et 3). Ces signes s'accompagnent classiquement d'une contiguïté entre la tumeur pancréatique et les anomalies vasculaires. L'étude précise de la lame rétroportale (région au contact des vaisseaux mésentériques supérieurs) est un enjeu important dans l'interprétation de la TDM. La sensibilité et plus encore la spécificité de la TDM sont excellentes pour le diagnostic d'envahissement vasculaire qui conditionne la décision thérapeutique.[1]

Envahissement péritonéal et hépatique. La valeur prédictive négative de la TDM pour l'envahissement hépatique est d'environ 85 %.[3] C'est la principale limite de la TDM dans le bilan préthérapeutique de l'adénocarcinome du pancréas et justifie le recours systématique à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique chez les patients ayant une tumeur jugée résécable à l'issue de la TDM. En effet, l'IRM a des résultats supérieurs à ceux de la TDM pour le dépistage des lésions secondaires hépatiques.[4]

Les performances de la TDM comme celles de l'ensemble des techniques d'imagerie restent médiocres pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire.[2]

L'évaluation des lésions traitées initialement par chimiothérapie ou radio-chimiothérapie pose un problème spécifique à l'imagerie. En particulier, les critères TDM d'envahissement régional ne sont plus applicables avec la même précision.[5]

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM a pour principal avantage son excellente résolution en contraste et donc sa capacité à mieux identifier la lésion primitive qui apparaît hypo-intense sur les séquences T1 avec saturation de la graisse (fig. 4).[6, 7] Elle utilise aujourd'hui des séquences fonctionnelles dites de diffusion qui aident à la détection des lésions secondaires hépatiques et péritonéales. En pratique, elle est recommandée chez les patients ayant une lésion primitive non vue en TDM (cancer isodense) et chez tous les patients candidats à une chirurgie pour diminuer le nombre de faux-négatifs de l'imagerie dans le diagnostic de localisations secondaires hépatiques.

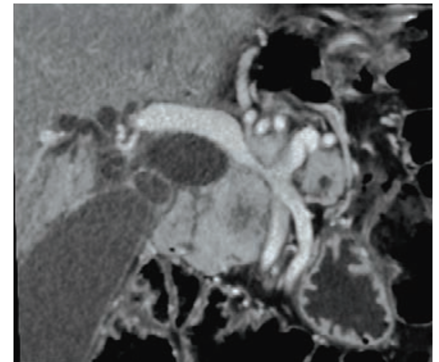


FIGURE 2 Patiente de 77 ans ayant un ictère et une altération de l'état général avec amaigrissement. Adénocarcinome pancréatique avec envahissement veineux en tomodensitométrie.
La reconstruction multiplanaire montrant une sténose importante sur l'origine de la veine porte.

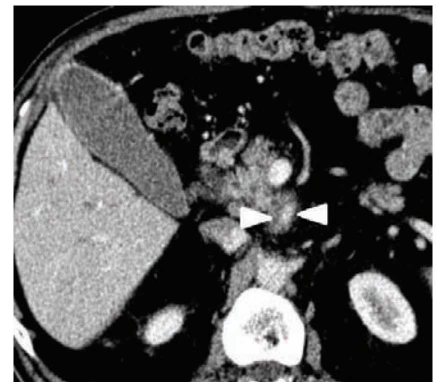
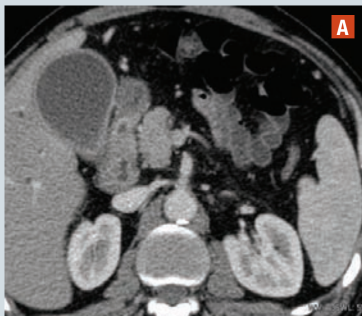


FIGURE 3 Patiente de 67 ans ayant des douleurs épigastriques intenses et un amaigrissement. Adénocarcinome pancréatique avec envahissement artériel en tomodensitométrie : la tumeur (isodense) du crochet du pancréas englobe sur plus de 180° l'artère mésentérique supérieure (têtes de flèches) et contre-indique tout geste chirurgical.



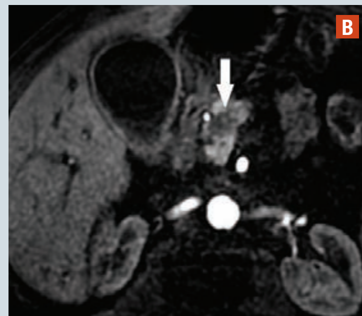


FIGURE 4 Patient de 72 ans ayant un ictère d'apparition récente avec altération de l'état général.
A. Adénocarcinome pancréatique isodense en tomodensitométrie.
B. Imagerie par résonance magnétique : une lésion hypo-intense au temps artériel est clairement visible à la jonction céphalo-isthmique (flèche).

Tomodensitométrie couplée à la tomographie à émission de positons

L'apport de la TEP/TDM n'est pas démontré dans le bilan initial de l'adénocarcinome du pancréas. Comme l'IRM, elle est utile pour le diagnostic des lésions isodenses en TDM.[6] En revanche, son manque de résolution spatiale ne lui permet pas d'être indiquée dans la recherche des petites métastases hépatiques. Son rôle est aujourd'hui réservé au suivi des patients opérés à la recherche de localisations à distance, en particulier extra-abdominales.

Problématique du dépistage et du suivi des lésions à risques

Suivi des lésions à risque

Trois types de lésions précancéreuses associées au cancer du pancréas sont connues : le cystadénome mucineux, les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les néoplasies intra-épithéliales du pancréas (PanIN). Les PanIN sont des lésions de très petite taille (< 5 mm) et ne sont pas visibles en imagerie conventionnelle. Les cystadénomes mucineux surviennent chez les femmes de 40-50 ans, sous la forme de kystes muco-sécrétants préférentiellement au niveau du pancréas gauche. Le risque élevé (bien que non précisément démontré) de dégénérescence en adénocarcinome continue de justifier l'exérèse à titre préventif de tout macrokyste suspect de correspondre à un cystadénome mucineux. Les TIPMP touchent le canal de Wirsung et/ou les branches secondaires et associent une prolifération papillaire, un épithélium cylindrique mucosécrétant et des dilatations kystiques des canaux. L'atteinte du canal principal est liée à un fort risque (60 %) de transformation maligne et justifie l'exérèse chirurgicale. En pratique, seules les TIPMP des canaux secondaires sont suivies en imagerie du fait d'un risque de transformation maligne, évalué à environ 15 %. Ce suivi est actuellement recommandé en fonction de la taille du plus gros kyste et utilise alternativement la TDM, l'IRM et l'écho-endoscopie (*v.* p. 379). L'IRM est particulièrement utile du fait de son caractère non invasif, non irradiant et reproductible.

Dépistage des sujets à risque

Ce dépistage concerne les formes familiales de cancer du pancréas (présence d'au moins deux apparentés au 1er degré atteints de cancer du pancréas). Ce dépistage individuel est aujourd'hui réservé à des centres experts et utilise principalement l'IRM et l'écho-endoscopie. Il est nécessaire d'utiliser des techniques avec forte spécificité pour ne pas imposer un traitement chirurgical inutile.[8] •

M. Zins déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Imagerie conventionnelle des adénocarcinomes du pancréas

La tomodensitométrie est aujourd'hui la technique de référence pour établir le diagnostic et le bilan d'extension de l'adénocarcinome du pancréas. Elle est très précise, en particulier pour évaluer l'extension aux veines et aux artères principales dont l'atteinte contre-indique la résection chirurgicale. L'imagerie par résonance magnétique apporte une précision supplémentaire dans l'évaluation de la présence de petites métastases hépatiques ayant échappé à la tomodensitométrie. Une définition précise de la résécabilité de la tumeur pancréatique est souhaitable pour optimiser la prise en charge des patients.

SUMMARY Conventional imaging of pancreatic cancer

Computed tomography has become the optimal imaging modality for both diagnosis and staging of pancreatic adenocarcinoma. It is especially highly accurate in assessing the relationship of the tumour to critical arterial and venous structures, since their involvement can preclude surgical resection. MRI provides additional staging information regarding presence of small liver metastases not seen at CT. Precise definition of tumour resectability is needed to facilitate optimal patient treatment.

RÉFÉRENCES

1. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. Radiology 2014;270:248-60.
2. Zins M, Petit E, Boulay-Coletta I, Balaton A, Marty O, Berrod JL. Imagerie de l'adénocarcinome du pancréas. J Radiol 2005;86:759-79.
3. Valls C, Andia E, Sanchez A et al. Dual phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma : assessment of resectability before surgery. AJR Am J Roentgenol 2002;178:821-6.
4. Motosugi U1, Ichikawa T, Morisaka H, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. Radiology 2011;260:446-53.
5. Cassinotto C, Mouries A, Lafourcade JP, et al. Locally advanced pancreatic adenocarcinoma: reassessment of response with CT after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. Radiology 2014;273:108-16.
6. Kim JH, Park SH, Yu ES et al. Visually isoattenuating pancreatic adenocarcinoma at dynamic-enhanced CT: frequency, clinical and pathologic characteristics, and diagnosis at imaging examinations. Radiology 2010;257:87-96.
7. Legrand L, Duchatelle V, Molinié V, Boulay-Coletta I, Sibileau E, Zins M. Pancreatic adenocarcinoma: MRI conspicuity and pathologic correlations. Abdom Imaging 2014;40:85-94.
8. Pandharipande PV, Heberle C, Dowling EC et al. Targeted screening of individuals at high risk for pancreatic cancer: results of a simulation model. Radiology 2014 :14141282.

Écho-endoscopie et cancer du pancréas



Marc Giovannini
Département d'exploration médico-chirurgicale oncologique, institut Paoli-Calmettes, 13273 Marseille Cedex 9, France.
uemco@ipc.unicancer.fr

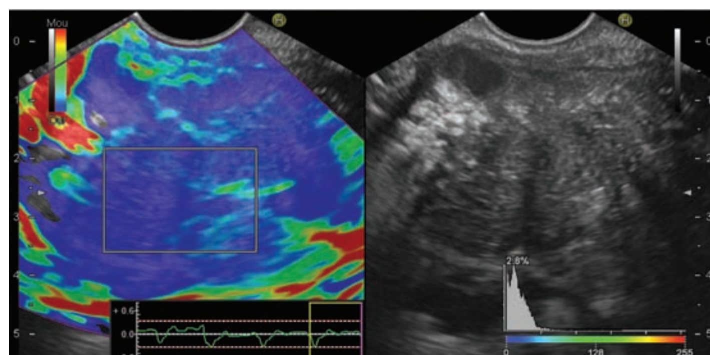


FIGURE 1
Élastographie semi-quantitative d'un adénocarcinome de la tête du pancréas. Le ratio (Kurt) est a 21,02.

L'écho-endoscopie est une exploration digestive qui combine l'endoscopie à l'échographie (*v.* vidéo sur www.larevuedupraticien.fr). Une sonde miniaturisée d'échographie fixée à l'extrémité d'un endoscope souple est positionnée au voisinage de l'organe à étudier pour rechercher ou explorer des lésions du tube digestif ou des organes de voisinage. L'approche directe de l'organe par une sonde à ultrasons permet d'obtenir des informations qui ne peuvent être apportées par d'autres explorations. L'écho-endoscopie est un des examens les plus performants pour le diagnostic de tumeur pancréatique. Dans certains cas, elle permet de réaliser des biopsies guidées permettant ainsi d'augmenter la spécificité de l'image écho-endoscopique. Enfin, plus récemment, l'introduction d'écho-endoscopes thérapeutiques a permis de développer des techniques d'écho-endoscopie interventionnelle comme la neurolyse cœliaque ou la réalisation d'anastomose entre les voies biliaires et l'estomac, permettant ainsi d'offrir une alternative à une chirurgie (souvent palliative) lorsque les techniques d'endoscopies standard (cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique [CPRE]) avaient échoué.

Place de l'écho-endoscopie dans le bilan diagnostique d'une masse pancréatique

L'écho-endoscopie est à ce jour le meilleur examen pour le diagnostic des petites tumeurs (< 2 cm de diamètre) du pancréas. Sa sensibilité est supérieure à celle de la tomodensitométrie (TDM), de l'échographie percutanée et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et égale à celle de la CPRE sans en avoir le caractère invasif. Que faut-il penser de la découverte en imagerie d'une masse solide pancréatique ? Entre 6 et 10 % des « tumeurs » analysées sur les pièces de duodéno-prancréatectomies céphaliques effectuées pour suspicion de cancer sont des lésions bénignes[1] (dont 25 % sont des pancréatites auto-immunes) ; 10-15 % des cancers du pancréas ne sont pas des adénocarcinomes (cancer endocrine, cancer épidermoïde, cancer à cellules rondes, sarcome, métastase, localisation pancréatique d'un lymphome malin non hodgkinien). Néanmoins, la spécificité de l'écho-endoscopie pour différencier un nodule de pancréatite chronique d'un adénocarcinome est mauvaise (60-75 %). Le problème majeur est le diagnostic d'adénocarcinome développé sur pancréatite chronique, où il est très difficile en écho-endoscopie devant l'apparition d'une zone hypo-échogène au sein d'une pancréatite chronique d'avoir la certitude d'une greffe néoplasique ; seule la biopsie, lorsqu'elle est positive, permet d'affirmer ce diagnostic. Pour résumer, l'écho-endoscopie est à ce jour le meilleur examen pour le diagnostic des petites tumeurs pancréatiques ; elle reste néanmoins un examen de deuxième intention après la TDM spiralée. Sa spécificité pour le diagnostic de tumeur pancréatique est meilleure que celle des autres examens et augmente encore si l'on y adjoint une biopsie guidée.
Une équipe[2] a comparé chez 30 patients les performances de la TDM spiralée et de l'écho-endoscopie pour le diagnostic de résécabilité ou de non-résécabilité. Il n'existe aucune différence dans cette étude entre l'écho-endoscopie et la TDM spiralée en ce qui concerne la sensibilité diagnostique (100 *vs* 92 %) pour le diagnostic de résécabilité (93 *vs* 93 %) et enfin pour le diagnostic de non-résécabilité (86 *vs* 100 %). L'écho-endoscopie peut être plus intéressante pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire à distance notamment d'adénopathies cœliaques pour des tumeurs de la tête et pour les adénopathies lombo-aortiques. Bien sûr, dans un tel contexte, seule la biopsie guidée confirmant l'envahissement tumoral du ganglion doit être prise en compte. Enfin, l'écho-endoscopie peut montrer des signes de carcinose péritonéale à type de lame d'ascite autour de l'estomac ou du duodénum ; cela en l'absence de thrombose porte et pathognomonique d'une carcinose péritonéale avec une sensibilité de l'ordre de 85 %. L'écho-endoscopie apprécie de manière très précise le foie gauche et peut, dans certains cas, mettre en évidence des petites lésions métastatiques inférieures au centimètre qui peuvent passer inaperçues sur les examens radiologiques conventionnels.

Place de la biopsie guidée par écho-endoscopie

Dans une méta-analyse[3] incluant 41 études et 4 766 patients, la sensibilité pour établir

un diagnostic tissulaire correct est de 86,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 85,5-87,9) et la spécificité de 95,8 % (IC à 95 % : 94,6-96,7). Élément essentiel à connaître, la valeur prédictive négative pour écarter le diagnostic de cancer du pancréas n'est que de 60 %, ce qui signifie qu'un prélèvement guidé par écho-endoscopie non contributif pour le diagnostic de cancer n'exclut pas ce diagnostic.

La technique est assez simple

La ponction est réalisée à la fin de l'examen écho-endoscopique et se déroule en plusieurs phases : 1) positionnement de la lésion sur le trajet de sortie de l'aiguille ; 2) retrait du mandrin, puis introduction de l'aiguille dans la tumeur ; 3) la visualisation de l'écho-tip de l'aiguille permet de vérifier son bon positionnement dans la lésion ; 4) aspiration à l'aide d'une seringue de 10 mL associée à des mouvements de va-et-vient de l'aiguille dans la tumeur (certains auteurs préconisent de ne pas aspirer afin d'avoir un matériel moins hémorragique). Un à trois passages sont en général nécessaires pour obtenir une microbiopsie. Il est actuellement possible d'obtenir des microfragments tissulaires dans environ 90 % des cas avec les aiguilles de 22 gauges. Les microbiopsies sont obtenues de la manière suivante : la totalité du prélèvement contenu à l'intérieur de l'aiguille est recueilli grâce au stylet mousse qui est réintroduit dans l'aiguille ; ce prélèvement est alors mis dans du formol-aldéhyde ou du CytoLyt puis inclus en totalité en paraffine.
Les principales limites de la technique sont une taille des lésions inférieures à 5 mm, la profondeur de la lésion par rapport à la sonde supérieure à 6-7 cm, et un trouble de la coagulation (taux de prothrombine < 60 %, plaquettes $< 80\,000/mm^3$).

Quels en sont les risques ?

Une antibioprophylaxie n'est donc par recommandée pour une biopsie guidée par écho-endoscopie pour des masses solides du pancréas (en dehors des patients ayant des risques propres à type de diabète, de valvulopathie). Le risque de pancréatite induit par la ponction pourrait survenir chez des patients ayant des masses pancréatiques, des kystes du pancréas ou lors de la ponction du canal pancréatique. Ce risque est de 0 à 2 %. Une étude a évalué le risque de pancréatite spécifiquement chez 100 patients ayant eu ce type de ponction (avec un nombre moyen de passages de 3,4 [extrêmes de 2 à 9]) et a montré un taux de pancréatite aiguë de l'ordre de 2 %. Les deux patients ont développé une pancréatite aiguë modérée et aucune complication n'est survenue après un traitement symptomatique.
Le risque hémorragique a été rapporté, étant une complication très limitée.
Le cholépéritoine est très rare. Un cas a été reporté, après la ponction guidée, d'une masse de la tête du pancréas due à la perforation accidentelle de la partie distale de la voie biliaire principale chez un patient qui avait une obstruction biliaire liée à sa tumeur.

Nouvelles techniques de caractérisation tissulaire

Élastographie

Cette technique échographique de caractérisation tissulaire, développée en 2005, repose sur la différence d'élasticité entre les tissus tumoraux et la fibrose, la graisse ou les tissus normaux. Elle est fondée sur le fait que lorsqu'on applique une compression à la sonde d'échographie, les ultrasons traversent des tissus d'élasticités différentes et sont récupérés et analysés par un logiciel dédié. Les tissus tumoraux ont un coefficient d'élasticité plus faible que les tissus normaux, que la graisse, et que la fibrose. La déviation des ultrasons qui traversent ces tissus de coefficients d'élasticité différents sont analysés et restitués sous la forme d'une image en B-mode. Les tissus très durs apparaissent en bleu, les tissus très mous en rouge.
Si l'on considère que les tumeurs cancéreuses ont en général un coefficient d'élasticité plus faible, du fait de leur dureté, que les tissus normaux, la graisse ou la fibrose, cette technique pourrait être le premier pas vers la caractérisation tissulaire par l'échographie. Après avoir été évaluée en pathologie mammaire, thyroïdienne et prostatique, cette technique a été appliquée à l'écho-endoscopie.
À partir de 2008, une analyse semi-quantitative a été proposée afin de diminuer la subjectivité de la méthode : elle consiste à évaluer l'élasticité d'une lésion en la comparant à un tissu non normal de référence (la paroi digestive normale), en établissant un rapport (*strain ratio* [SR]) entre la dureté du tissu analysé et celle du tissu mou de référence (fig. 1). Plus le SR est élevé, plus la lésion est dure et donc tumorale. Cependant, le SR élevé d'une lésion, s'il permet de suspecter sa nature tumorale, ne permet pas d'affirmer sa nature maligne comme en témoigne le SR très élevé de tumeurs endocrines bénignes (totalement bleues). Les résultats de ces méthodes sont résumés dans le tableau 1 (*v.* annexe sur www.larevuedupraticien.fr). Une méta-analyse publiée en 2013[4] rapporte une excellente sensibilité poolée de 96 % pour le diagnostic de masse tumorale pancréatique et une spécificité poolée de 76 %. La conclusion de cette méta-analyse était que l'élastographie semi-quantitative avait une bonne fiabilité pour exclure le diagnostic de cancer du pancréas.

Écho-endoscopie de contraste

L'utilisation de produits de contraste pour ultrasons en écho-endoscopie a pour but d'essayer de différencier les adénocarcinomes du pancréas, des nodules fibreux de pancréatite chronique, et de différencier les adénocarcinomes des tumeurs endocrines pancréatiques. Cela est fondé sur le fait que les nodules de pancréatite chronique et les tumeurs endocrines sont hypervascularisées, contrairement à l'adénocarcinome du pancréas dont la partie centrale est généralement nécrotique et peu vasculaire avec une hypervascularisation le plus souvent périphérique. Le produit de contraste le plus utilisé en écho-endoscopie est l'hexafluorure de soufre (SonoVue) ; ce sont des microbulles de chlorure de soufre qui vont s'accumuler au

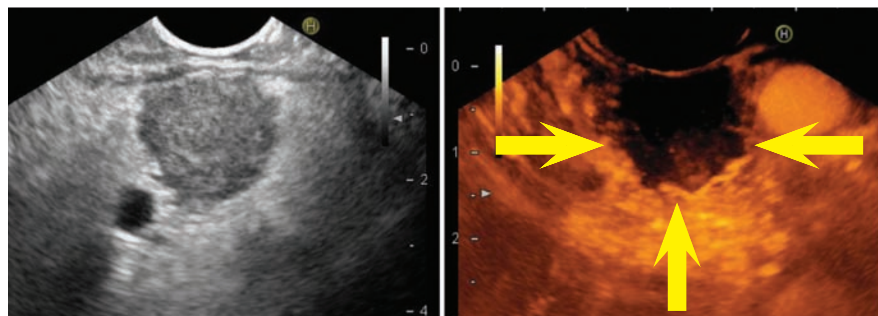


FIGURE 2 **Lésion hypovascularisée (flèche) après injection de SonoVue : adénocarcinome pancréatique.**

niveau de la microvascularisation et entraîner un hypersignal en angio-Doppler. Les différentes études utilisant ces produits de contraste publiées sont assez convergentes : les adénocarcinomes du pancréas sont généralement hypoperfusés et ne se rehaussent pas après injection de SonoVue, et s'il existe un rehaussement, il est en général périphérique, la partie centrale de la lésion étant avasculaire (fig. 2) ; les tumeurs endocrines et les nodules de pancréatite chronique voient leur signal Doppler se rehausser de manière homogène et centrale. Cependant, les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) sont généralement hypervascularisées, même en cas de dégénérescence, ce qui pose un problème d'interprétation puisqu'il s'agit d'un adénocarcinome pancréatique qui peut être hypervascularisé. Il est très important d'avoir la notion de TIPMP avant d'interpréter le résultat de l'image obtenue après injection de produit de contraste pour ultrasons. Dans notre expérience, on note également un hypersignal après injection de SonoVue pour les métastases hépatiques et pour les lymphomes du pancréas.

Les performances de l'écho-endoscopie de contraste ont été comparées à l'écho-endoscopie classique (tableau 2 [*v.* annexe web]) :[5] la précision diagnostique de l'écho-endoscopie de contraste pour le diagnostic d'adénocarcinome était significativement meilleure (82 %) que l'image standard (57 %) avec une sensibilité de 96 % (IC à 95 % : 85-99) et une spécificité de 64 % (IC à 95 % : 47-78). Par ailleurs, une étude a montré[6] que l'écho-endoscopie de contraste était significativement plus sensible (91,2 %) que la TDM multidétection (70,6 %) pour les cancers de petite taille (< 2 cm) et plus sensible, mais non significativement, quelle que soit la taille (95,1 *vs* 91,7 %).

Les comparaisons entre l'écho-endoscopie de contraste et la ponction endoscopique à l'aiguille fine guidée par échographie (EUS-FNA) pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique sont rapportées dans le tableau 3 (*v.* annexe web) ; dans ces études, la valeur prédictive négative du contraste pour exclure le diagnostic d'adénocarcinome était supérieure à 90 %, ce qui constitue une grande avancée diagnostique. De plus, les faux-négatifs d'adénocarcinomes pancréatiques de l'EUS-FNA étaient tous hypovasculaires dans ces trois études, ce qui signifie qu'en cas de lésion pancréatique solide suspecte d'être un adénocarcinome non documenté par l'EUS-FNA mais hypovasculaire en contraste, il faut refaire rapidement une biopsie ou proposer une exérèse chirurgicale. Une méta-analyse portant sur 12 études et incluant 1 139 patients[7] a rapporté une sensibilité de 94 % (IC à 95 % : 0,91-0,95), une spécificité de 89 % (IC à 95 % : 0,85-0,92), et une aire sous la courbe de 0,97 pour le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique. L'écho-endoscopie de contraste, grâce à une excellente sensibilité et une valeur prédictive négative obtenue sans perte exagérée de spécificité et à une bonne reproductibilité, est une méthode de caractérisation tissulaire incontestablement très intéressante dans la prise en charge diagnostique des masses solides du pancréas.

Conclusion

L'écho-endoscopie est indispensable au bilan diagnostique et d'extension d'un cancer du pancréas. La biopsie guidée par écho-endoscopie permet d'obtenir dans environ 90 % des cas une histologie nécessaire au traitement des tumeurs localement avancées. Les nouvelles technologies comme l'élastographie et l'écho-endoscopie de contraste permettront dans l'avenir de fournir des renseignements importants en cas de biopsie non conclusive mais aussi pour l'évaluation précoce des chimiothérapies ou des thérapies ciblées. •

M. Giovannini déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. **van Gulik T, Reeders JW, Bosma A, et al.** Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. Gastrointest Endosc 1997;46: 417-23.
2. **Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al.** Pancreatic tumors: comparison of dual phase helical CT and endoscopic sonography. AJR Am J Roentgenol 1998;170:1315-22.
3. **Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA.** How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass? A meta-analysis and systematic review. Pancreas 2013;42:20-6.
4. **Mei M, Ni J, Liu D, Jin P, Sun L.** EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2013;77:578-89.
5. **Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, Caletti G.** Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:629-34.
6. **Kitano M, Kudo M, Yamao K, et al.** Characterisation of small solid tumors in the pancreas: the value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. Am J Gastroenterol 2012;107:303-10.
7. **Gong T, Hu D, Zhu Q.** Contrast-enhanced EUS for differential diagnosis of pancreatic mass lesions: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2012;76:301-9.

UNE SURVIE QUI NE DÉPASSE PAS 5 % À 5 ANS, AVEC PEU DE CANCERS RÉSÉCABLES, MAIS QUELQUES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES SE DESSINENT

Prise en charge des adénocarcinomes du pancréas localisés, localement avancés et métastatiques

Jean-Robert Delpero, Olivier Turrini, Jean-Luc Raoul
Institut Paoli-Calmettes, unité de chirurgie oncologique 1, 13273 Marseille Cedex 9, France
raouljl@ipc.unicancer.fr ; jrdelpero@icloud.com



L'adénocarcinome canalaire pancréatique, forme la plus fréquente des tumeurs malignes pancréatiques, est le plus souvent une maladie systémique au moment du diagnostic. Les taux annuels d'incidence et de mortalité sont très proches.[1] En France, l'incidence est proche de 8000 cas par an. Tous stades confondus, la survie ne dépasse pas 5 % à 5 ans. Cependant, 15 % environ des cancers du pancréas peuvent être réséqués, et une résection « à visée curative » (R0), suivie d'un traitement adjuvant, représente la seule possibilité d'offrir une survie prolongée et un espoir de guérison. On dispose aujourd'hui de recommandations nationales pour la prise en charge des adénocarcinomes du pancréas.[2-4]

Des progrès thérapeutiques récents laissent entrevoir des améliorations : la mortalité des résections a significativement diminué ;[5] le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante postopératoire est démontré ;[6, 7] de réels progrès ont été réalisés en situation métastatique avec de nouveaux schémas de chimiothérapie ;[8, 9] en cas de cancer « localement avancé », une réévaluation après un traitement d'induction comportant une chimiothérapie ou une chimiothérapie suivie de radiochimiothérapie peut permettre d'envisager une « résection secondaire » chez 15 à 20 % des malades.[10, 11]

Nous ne décrirons pas ici les traitements symptomatiques (dérivations biliaires ou digestives) ou palliatifs (douleur, cachexie) qui sont envisagés par ailleurs.

Adénocarcinomes résécables

Opérabilité

L'âge « en soi » n'est plus une contre-indication à une résection pancréatique. Plusieurs publications l'ont montré, et une série récente issue du rapport de l'Association française de chirurgie (AFC 2004-2009 : 1 670 résections) a montré que la mortalité et la morbidité postopératoires, comme d'ailleurs les médianes de survie observées, étaient comparables avant et après 70 ans et 80 ans ; cependant, moins de malades âgés de plus de 80 ans recevaient un traitement adjuvant.[12] Dans toutes les études les malades « très âgés » sont à l'évidence sélectionnés.

Le score ASA donne une appréciation globale du risque opératoire. Les contre-indications cardiorespiratoires sont devenues exceptionnelles, mais les complications pulmonaires sont d'autant plus fréquentes que le patient est tabagique et/ou porteur d'une maladie bronchique préexistante. Une cirrhose (score B ou C de Child), ou une insuffisance rénale chronique sévère peuvent conduire à récuser une exérèse pancréatique pour cancer.[13] En cas de dénutrition sévère il est logique de surseoir à l'exérèse, de drainer la voie biliaire en cas d'ictère, et de recourir à une assistance nutritionnelle.[13]

La gestion de l'ictère, présent chez la majorité des patients ayant un cancer du pancréas céphalique, est un point fondamental. Le drainage biliaire préopératoire prothétique endoscopique (ou percutané), peut être responsable de complications immédiates (pancréatite aiguë) ; un essai randomisé a montré qu'il ne diminue pas le taux des complications postopératoires et augmente celui des complications infectieuses.[14] Le drainage biliaire n'est donc pas recommandé si le malade est opérable, sous réserve d'un délai acceptable entre le diagnostic et la résection et sauf cas particuliers (angiocholite spontanée [exceptionnelle dans les obstacles biliaires liés aux tumeurs céphaliques] ou hyperbilirubinémie majeure [≥ 300 µmol/l micro],[15] accompagnée d'un prurit sévère et souvent d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 mL/min/1,73m²) et de troubles de la coagulation). En revanche, le drainage biliaire est indispensable lorsqu'un traitement néoadjuvant est envisagé ; il est alors assuré au mieux par une prothèse métallique courte.

Résécabilité

Avant toute exérèse pancréatique pour cancer, droite (duodéno-pancréatectomie céphalique [DPC]) ou gauche (spléno-pancréatectomie gauche [SPG]), la tomodensitométrie en mode spiralé multicoupe avec temps portal et artériel est l'examen de référence pour juger de la résécabilité d'un adénocarcinome pancréatique. L'axe veineux mésentérico-portal (perméabilité et altérations pariétales) et l'espace graisseux péri-artériel (artère mésentérique supérieure, tronc cœliaque, artère hépatique commune) doivent faire l'objet d'une étude approfondie (*v.* la communication de l'Académie nationale de chirurgie [ANC], *Traitement de l'adénome pancréatique* sur www.larevuedupraticien.fr) [fig. 1]. En effet, en l'absence d'extension métastatique, ce sont les rapports vasculaires de la tumeur qui permettent de distinguer

les cancers « clairement résécables » des formes « localement avancées ».[16, 17]

Il est classique de regrouper sous le terme de cancers « à la limite de la résécabilité » (ou *borderline*) une catégorie de tumeurs dont la résection est techniquement réalisable mais dont les mauvais résultats oncologiques justifient le recours à un traitement néoadjuvant. La définition exacte des cancers *borderline* reste discutée en dépit de deux consensus internationaux.[18, 19] Schématiquement il faut distinguer :

– **les tumeurs « clairement résécables » ;** le bilan morphologique ne montre aucune atteinte vasculaire, artérielle ou veineuse ; elles doivent être opérées d'emblée, sauf inclusion dans un essai prospectif randomisé dont l'un des bras comporte un traitement néoadjuvant (ce projet est inscrit au PHRC national soumis en 2014) ;

– **les tumeurs avec atteinte vasculaire limitée** qui peuvent réellement bénéficier d'un traitement d'induction avant toute tentative d'exérèse ;

– **les tumeurs « localement avancées »** qui s'accompagnent d'atteintes vasculaires circonférentielles et dont les chances de résection « secondaire » sont très minces.

Exploration peropératoire et résection

La découverte peropératoire de contre-indications formelles à l'exérèse, malgré les progrès de l'imagerie, concerne encore 10 à 15 % des malades dont la tumeur était jugée initialement « clairement résécable » ;[20] il peut s'agir de petite(s) métastase(s) hépatique(s) périphérique(s) sous-capsulaire(s), d'une carcinose à « petit(s) grain(s) », d'adénopathie(s) lombo-aortique(s), en particulier au niveau de la veine rénale gauche,[21] d'une extension tumorale macroscopique à la gaine de l'artère mésentérique supérieure (observée plus souvent pour les tumeurs développées aux dépens du crochet pancréatique qui infiltrent la racine du mésentère). Ce pourcentage augmente (25 %) lorsque la tumeur initiale était jugée de résécabilité douteuse ;[20] dans ces

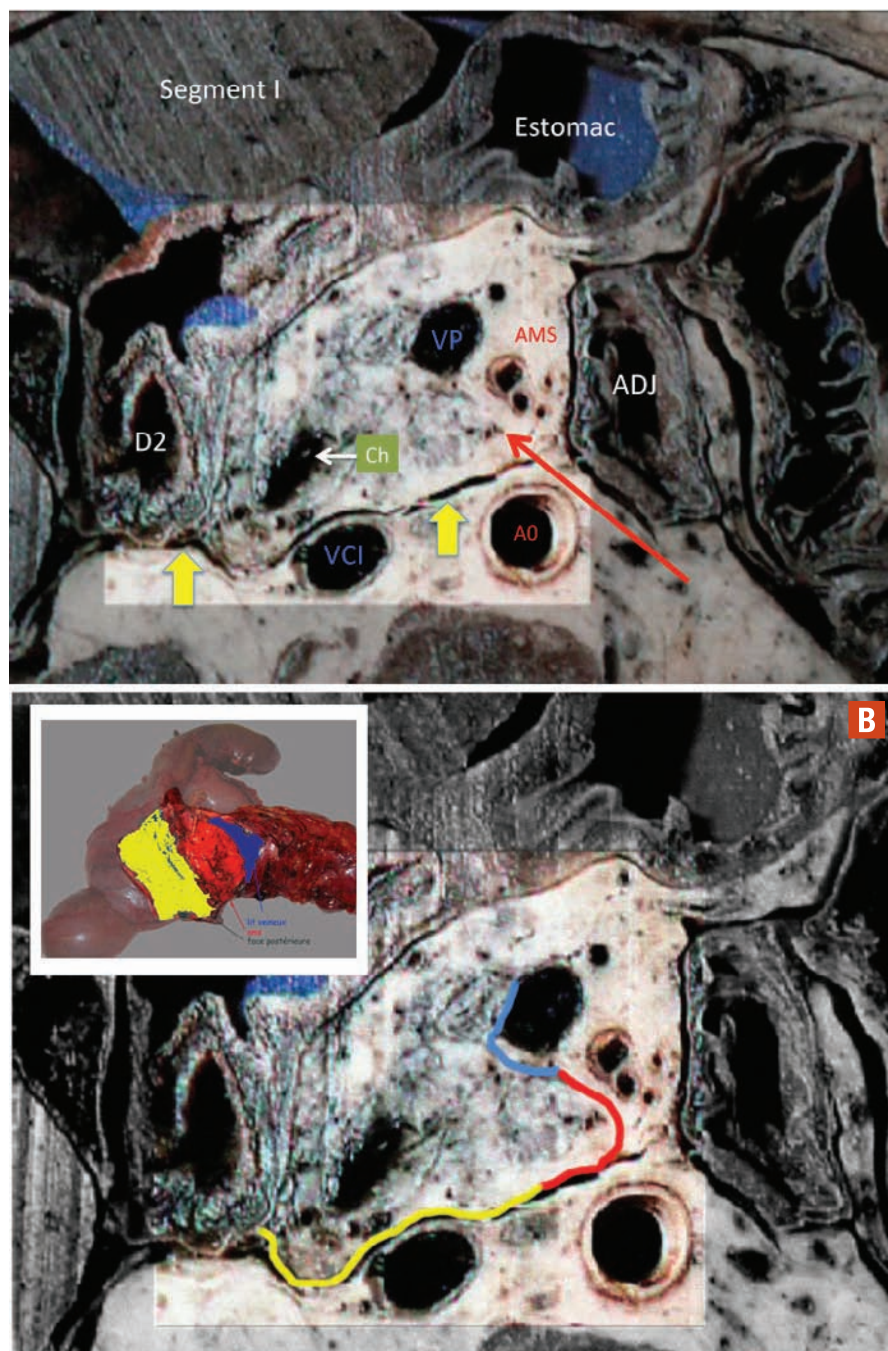


FIGURE 1 **Coupe anatomique montrant les rapports du pancréas céphalique avec l'axe veineux mésentérico-portal (VP) et l'artère mésentérique supérieure (AMS).**
A) La flèche rouge montre le prolongement pancréatique rétroportal séparé de l'axe artériel par un espace graisseux. Les flèches jaunes montrent le plan d'accolement postérieur du bloc duodéno-pancréatique (fascia de Treitz).
B) Coupe anatomique montrant les marges de résection de la duodéno-pancréatectomie céphalique : les marges vasculaires « veineuse » (bleue) et « artérielle » (rouge), sont les plus importantes. La marge « postérieure » correspond au fascia d'accolement postérieur du bloc duodéno-pancréatique (jaune). En cartouche, une pièce opératoire dont les marges sont encrées avec les mêmes couleurs.
ADJ : angle duodéno-jéjunal ; **AO :** aorte ; **Ch :** canal cholédoque intrapancréatique ; **D2 :** 2e duodénum ; **VCI :** veine cave inférieure.

cas, une laparoscopie première peut se justifier. Elle est d'ailleurs recommandée dans les adénocarcinomes du pancréas gauche dont le taux de résécabilité est plus faible.[2-4]

Le pancréas céphalique est concerné dans 95 % des exérèses pancréatiques pour cancer. La DPC, avec ou sans conservation pylorique, comporte par définition deux sections digestives (gastrique ou duodénale en amont, et jéjunale en aval), la section de l'isthme pancréatique, dont l'analyse histologique extemporané est systématique, et la section de la voie biliaire principale. Sur le plan anatomique, la limite de la DPC conventionnelle est le bord droit de l'artère mésentérique supérieure (fig. 2) ; l'exérèse doit emporter la totalité de la « lame rétroportale » pour diminuer le taux de marges positives et augmenter le contrôle local ; la lymphadénectomie « régionale » doit fournir au moins 10 ganglions ; la lymphadénectomie « étendue » aux relais distaux aortico-caves n'est pas recommandée ; elle est la cause principale du risque de diarrhée post-opératoire invalidante liée à la squelettisation du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure, et elle n'améliore pas la survie. L'abord premier de l'artère mésentérique supérieure permet d'éviter la « constatation » d'une exérèse palliative en fin de procédure. Par ailleurs, il facilite la résection vasculaire en cas d'atteinte veineuse, et permet de réduire le risque de lésion d'une artère hépatique droite née de l'artère mésentérique supérieure. La pièce opératoire doit être orientée, les marges encrées, et, en cas de résection veineuse, la veine doit être repérée.[2-4, 22]

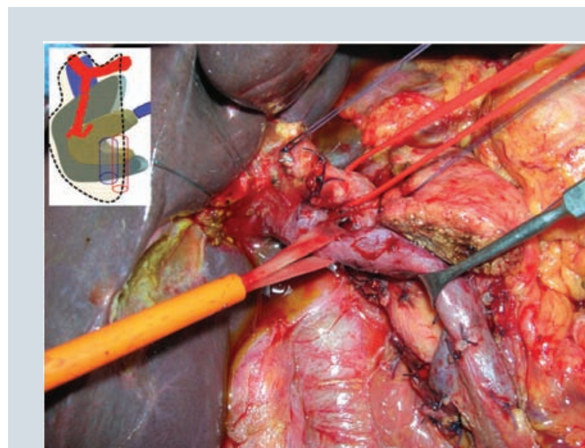


FIGURE 2

Duodénopancréatectomie céphalique : vue opératoire en fin d'exérèse.
L'axe veineux mésentérico-portal (dont on voit en bas les racines jéjunale et iléo-colique) est récliné pour montrer la dissection de l'hémi-circonférence droite de l'artère mésentérique supérieure. Les limites de la lymphadénectomie régionale sont représentées en cartouche.

Le rétablissement des continuités digestives après DPC comporte trois anastomoses : a) une anastomose pancréato-digestive, pancréato-jéjunale ou pancréato-gastrique, c'est l'anastomose « à risque » mais il n'y a pas de données factuelles pour recommander l'une ou l'autre ; b) une anastomose bilio-digestive, hépatico-jéjunale ; c) une anastomose gastro-jéjunale ou duodéno-jéjunale si le pylore est conservé. L'anastomose pancréato-gastrique est préférée par certains en raison de l'effet inhibiteur de l'acidité gastrique sur les enzymes pancréatiques qui limiterait la gravité des fistules anastomotiques et faciliterait leur prise en charge ; cependant, l'anastomose pancréato-jéjunale est la plus utilisée.[5]

En cas d'envahissement de l'espace graisseux péri-artériel et d'extension aux gaines artérielles, l'exérèse pancréatique est contre-indiquée (au moins d'emblée), en raison de la morbi-mortalité et des mauvais résultats carcinologiques.[2-4, 16, 17, 23]

En cas d'envahissement veineux mésentérico-portal, il est classique de considérer que lorsque l'extension ne dépasse pas l'hémi-circonférence de l'axe veineux (≤ 180°) et que les convergences veineuses mésentériques sont « libres », une exérèse élargie à l'axe veineux, peut offrir des chances de survie prolongée, si elle est R0 ; plusieurs études monocentriques ont rapporté des résultats oncologiques acceptables au prix d'une mortalité et d'une morbidité comparables aux résections standard.[4] Cependant, plusieurs revues systématiques et méta-analyses récentes rapportent des résultats divergents et des études portant sur de larges cohortes de patients (dont le rapport de l'AFC qui colligeait près de 30 % de résections veineuses) montrent que les résultats des duodéno-pancréatectomies céphaliques avec résection veineuse sont moins bons que ceux observés après résection « standard ».[24] Ces études suggèrent que l'atteinte de l'axe veineux, qui est considérée par certains auteurs comme un problème « anatomique » lié au hasard de la topographie tumorale, témoigne de l'agressivité tumorale. D'ailleurs un consensus d'experts publié en 2009 a recommandé le recours à un traitement néoadjuvant lorsque l'imagerie préopératoire permettait de suspecter une atteinte veineuse,[25] et l'étude française rétrospective (AFC 2010, *v.* supplément numérique) a montré que les résections veineuses exposaient à un risque élevé de résection non radicale et donnaient des résultats plus mauvais en termes de survie que ceux des résections standard, y compris chez les malades dont la résection était R0 et même R0N0.[24] Ainsi, en cas d'atteinte veineuse limitée à l'hémi-circonférence droite de l'axe veineux, un traitement néoadjuvant paraît aujourd'hui logique. Une telle stratégie présente plusieurs avantages : elle permet d'identifier les patients qui développeront rapidement des métastases ; elle peut permettre d'augmenter le taux de résections R0 ; elle semble supérieure en termes de coût-efficacité ; et elle est suggérée par les recommandations du *National Comprehensive Cancer Network*.[26] L'amélioration attendue des résultats peut l'emporter sur le risque de sur-traitement des patients dont l'analyse histologique

de la pièce opératoire montrera seulement une atteinte « inflammatoire » de l'axe veineux (20-30 %). Les mérites respectifs de la chimio- et de la radiothérapie dans cette approche stratégique doivent faire l'objet d'études prospectives.

Les exérèses gauches pour cancer du pancréas sont réalisées pour traiter les tumeurs situées à gauche de l'axe veineux mésentérico-portal.

L'exérèse standard est une SPG avec ligature à l'origine de l'artère splénique, section de la veine splénique à sa terminaison, et splénectomie, ce qui permet le curage des relais ganglionnaires situés autour de l'artère splénique et dans le hile de la rate ; 40 % des exérèses nécessitent un élargissement à un ou plusieurs organes de voisinage[5, 27] (*v.* communication ANC). En revanche, les résections veineuses mésentérico-portales sont rares (10 %) et l'exérèse du tronc cœliaque peut être exceptionnellement indiquée après un traitement d'induction (l'artère gastroduodénale revascularise alors « à contre-courant » l'artère hépatique par l'intermédiaire des artères pancréatico-duodénales nées de l'artère mésentérique supérieure) (fig. 3). Enfin, la splénectomie justifie une vaccination prophylactique antipneumococcique polyvalente et antiméningococcique, 3 semaines avant l'intervention ou plus de 10 jours après.

La mortalité postopératoire des résections pancréatiques pour cancer a diminué significativement. Depuis 20 ans, elle est inférieure à 5 % dans les centres spécialisés (1-4 %). Dans le rapport multicentrique de l'AFC (2010), la mortalité à 30 jours était de 3,3 % alors qu'elle était de 9 % en 1990 (et de 14 % après 70 ans) [rapport de M. Huguier et H. Baumel]. La mortalité était de 3,9 % après DPC et 0,7 % après SPG.[5, 27] En cas de résection veineuse au cours des duodéno-pancréatectomies céphaliques, la mortalité n'était pas significativement différente (5 %) de celle observée après résection « standard » (3 %), et strictement identique dans les centres à haut volume.[24] Comme pour d'autres procédures majeures, de nombreux travaux ont montré que le taux de mortalité après pancréatectomie pour cancer était lié au volume d'activité.[28, 29]

La morbidité postopératoire reste élevée puisqu'elle concerne, toutes causes confondues, un opéré sur deux. Les complications sévères (Clavien-Dindo grade III-IV)[30] concernent 20 % des malades.

Après DPC, la prévalence des fistules pancréatiques après résection des adénocarcinomes est inférieure à celle observée dans d'autres pathologies pancréatiques ou péri-ampullaires bénignes ou malignes. En effet, la survenue d'une fistule est corrélée à la consistance du parenchyme pancréatique et au diamètre du canal pancréatique principal ; or les adénocarcinomes céphaliques induisent le plus souvent une sténose canalaire et une pancréatite d'amont qui provoquent une fibrose pancréatique (qui induit une diminution du débit du suc pancréatique) et une dilatation canalaire : l'anastomose pancréato-digestive est alors plus simple et plus fiable ; dans ces cas, le taux de fistules pancréatiques n'excède pas 5 à 10 %, et il est de 2 à 3 % dans certains centres spécialisés.[5] Les fistules sont le plus souvent « bénignes », sans traduction clinique, elles s'extériorisent par le drainage et se tarissent spontanément. Dans 10 % des cas elles peuvent être responsables de collections abcédées, d'hémorragies par érosion artérielle et sont la première cause de mortalité après DPC. En cas de complication hémorragique et/ou septique sévère induite par une fistule pancréatique, une réintervention précoce peut être nécessaire et conduire à une totalisation de la pancréatectomie.

Les troubles de l'évacuation gastrique surviennent chez 15 à 30 % des malades ; ils prolongent l'hospitalisation mais ils régressent habituellement de façon spontanée.

Après SPG, la morbidité postopératoire est essentiellement liée aux fistules du moignon pancréatique, dont le taux paraît souvent sous-estimé dans la littérature (5-35 %)[5]. L'élargissement « de nécessité » aux organes de voisinage est un facteur significatif de complications[27]. Les collections abcédées et les hémorragies représentent 8 à 10 % des complications[5].

Après DPC ou SPG, un diabète *de novo* apparaît chez près de 20 % des malades.[13] L'aggravation du diabète à distance de la résection doit faire craindre une récidive.

Quelle que soit l'exérèse, la prise en charge précoce et adaptée des complications tient à l'expérience de l'équipe chirurgicale mais aussi à l'environnement médical et radiologique interventionnel qui explique la réduction du taux des réinterventions, de la durée d'hospitalisation postopératoire, du coût et *in fine* celle de la mortalité post-opératoire.[28, 29]

Survie et facteurs pronostiques

Les taux de survie qui suivent sont ceux observés dans l'enquête nationale conduite sous l'égide de l'AFC.[5, 12, 24, 27] Les survies se sont améliorées depuis 20 ans ; en effet, pour l'ensemble des exérèses, la médiane de survie depuis le rapport de 1990 (rapport de M. Huguier et H. Baumel) est passée de 11 mois à 27 mois et la survie à 3 ans de 20 % à 42 %. En 2010, la survie globale après DPC était de 41 % à 3 ans. La survie était améliorée lorsque les malades recevaient un traitement adjuvant (28 mois *vs* 20 mois ; p < 0,001). En cas de résection veineuse, les survies médiane et globale à 3 ans étaient de 21 mois et 31 % (*vs* 29 mois et 44 % après résection standard (p : 0,0002) ; chez ces malades, un traitement néoadjuvant améliorait la survie (odds ratio [OR] : 0,52 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,29-0,94 ; p : 0,031) : il réduisait significativement les taux de résections R1 (29 *vs* 43 %, p : 0,05) et de N+ (55 *vs* 83 %, p : 0,0001) et il divisait par 2 le taux d'envahissement histologique de la veine.[24] La survie globale après SPG était de 45 % à 3 ans et 29,5 % à 5 ans ; la survie médiane était de 35 mois (IC à 95 % : 29,5-40,5).[27] Les survies après SPG étaient plus élevées qu'attendues, probablement du fait de la sélection des indications de

résection et d'un taux d'envahissement ganglionnaire plus faible que pour les DPC (37,5 *vs* 70 % ; p < 0,01).[5] Après DPC et SPG, les survies sans récidives étaient de moitié inférieure aux survies globales. Les taux de rechute locorégionale isolée (30-40 %) et de rechute métastatique restent très élevés ; 40 % des rechutes surviennent dans les 6 mois et 60 à 80 % dans les 12 mois qui suivent l'exérèse. Par ailleurs, une étude a montré que près de 75 % des malades dont la survie dépasse la 5e année ont une rechute tardive ou un second cancer.[31]

Facteurs pronostiques histopathologiques

La survie après résection est directement liée au stade de la maladie. Deux facteurs pronostiques majeurs sont mis en évidence par les études multivariées : l'envahissement ganglionnaire (et le ratio N+/N), et le caractère complet de la résection (R0) ; 70 % des malades ont un envahissement ganglionnaire (corrélé au diamètre tumoral), et 70 à 80 % des malades qui ont eu une résection curative ont des marges de résection positives lorsque l'examen histopathologique de la pièce opératoire est « standardisé » (pièces encrées – marges de 1 mm ; fig. 1) [*v.* communication ANC] ![32] Les autres facteurs sont la différenciation de la tumeur, les emboles tumoraux périnerveux et vasculaires, et en cas de résection veineuse, l'envahissement histologique de la veine (mais l'adhérence est seulement « inflammatoire » dans 30 à 50 % des cas) ; la « pénétrance » tumorale dans la paroi vasculaire (de l'adventice à la lumière de la veine) est corrélée au pronostic.[24]

Autres facteurs pronostiques

La sévérité de l'ictère,[15] les pertes sanguines et les quantités transfusionnelles peropératoires, les complications postopératoires sévères, l'absence de traitement adjuvant qui concerne 30 % des malades, sont des facteurs pronostiques péjoratifs.[5] Le rapport de l'AFC a montré que la résection veineuse d'emblée est un facteur pronostique péjoratif indépendant (OR : 1,78 ; IC à 95 % : 1,29-2,46] ; p : 0,0004).[24] Un taux de Ca 19-9 indétectable



FIGURE 3 **Exérèse multiviscérale pour cancer du pancréas gauche, avec résection du tronc cœliaque.**

ou normal serait de bon pronostic (sauf groupe sanguin Lewis négatif). De nombreuses études ont été consacrées à l'impact pronostique de mutations géniques étudiées sur les pièces de résection : la perte de l'expression de la molécule DPC4/Smad4 serait corrélée à un stade plus précoce, un taux de résécabilité significativement plus élevé et une survie plus longue après résection, mais cette valeur pronostique reste discutée.[33, 35]

Traitement adjuvant

Deux schémas de chimiothérapie, la gemcitabine en monothérapie et l'association 5-fluoro-uracile-acide folinique ont permis une amélioration significative de la survie avec une équivalence de résultats pour ces deux protocoles.[6, 7] Un premier essai randomisé a montré le bénéfice d'une chimiothérapie postopératoire avec un schéma qui peut paraître aujourd'hui non optimal (5-FU/acide folinique).[6] La médiane de survie était de 19,7 mois pour les 238 malades qui avaient reçu le traitement (*vs* 14 mois pour les 235 malades qui ne l'avaient pas reçu). Cet essai a eu un impact sur les pratiques et il a servi de base à l'élaboration d'autres essais thérapeutiques. Six mois de traitement par gemcitabine font passer la survie sans progression de 6,7 à 13 mois ; le bénéfice en survie médiane est plus faible (amélioration significative de 20,2 mois à 22,8 mois) mais correspond à un doublement de la survie à 5 ans, de 10,4 % en cas de surveillance simple à 20,7 % dans le bras traité.[7] Le bénéfice est retrouvé, que les tumeurs soient N0 ou N+ et que la résection soit R0 ou R1. L'importance de ce bénéfice et la bonne tolérance de ces traitements font qu'il doit être proposé systématiquement. Cependant, 30 % environ des malades ne reçoivent pas le traitement en raison de complications postopératoires.[5] Pourtant, une publication récente a montré que le fait de recevoir la totalité d'un traitement adjuvant est plus important que le délai dans lequel il est réalisé.[36] Actuellement une étude menée par l'intergroupe français PRODIGE compare, en situation adjuvante postopératoire, un traitement par gemcitabine à une trithérapie très efficace en situation métastatique, le FOLFIRINOX ;[8] dans d'autres études en cours, le bras expérimental utilise le nab-paclitaxel (paclitaxel enveloppé dans de l'albumine) dont l'efficacité supérieure à la gemcitabine (Gemzar) a été récemment démontrée en situation palliative.[9]

Traitement néoadjuvant pour les adénocarcinomes « clairement » résécables ?

Il n'y a pas d'essai thérapeutique qui

permette aujourd'hui de recommander un traitement néoadjuvant lorsqu'un adénocarcinome pancréatique est jugé « clairement » résécable, bien que plusieurs essais de phase II aient montré que la radiochimiothérapie préopératoire a un effet de *downstaging* tumoral chez 15 à 45 % des malades et permet un meilleur contrôle locorégional puisque le taux de « marges positives » est plus faible sur les pièces de résection.[37] Malgré la nécessité de drainer les voies biliaires en cas d'ictère, la mortalité et la morbidité postopératoires sont comparables et les médianes de survie publiées varient de 15 à 32 mois, sans doute en partie du fait de la sélection des patients induite par la durée du traitement : 15 à 25 % progressent avant l'intervention et ont des métastases hépatiques ou une carcinose péritonéale qui contre-indiquent la résection.[37]

Adénocarcinomes localement avancés non métastatiques

Leur traitement est en évolution. La place de la radio-chimiothérapie, établie longtemps comme un standard, est actuellement rediscutée.[38-40] Deux études randomisées françaises successives ont jeté le doute sur le bienfondé de cette approche. La première a comparé une radiochimiothérapie (60 Gy, 5-FU + cisplatine) puis de la gemcitabine, à de la gemcitabine seule. De façon étonnante, la survie médiane était meilleure dans le bras gemcitabine (13 *vs* 8,6 mois). Plus récemment, l'étude LAP 07 a randomisé, chez les patients n'ayant pas de métastases et après 4 mois de chimiothérapie (gemcitabine avec ou sans erlotinib) : une radiochimiothérapie avec capécitabine ou la poursuite de la gemcitabine. L'étude a été close aux inclusions de façon prématurée en raison de l'absence de bénéfice de la radiochimiothérapie. Les médianes de survie étaient identiques (proches de 16 mois). Aucune différence significative de survie globale n'a été mise en évidence entre le bras « poursuite » de la chimiothérapie et le bras radiochimiothérapie. Il n'y avait pas non plus de différence en termes de survie sans progression (11,8 *vs* 12,5 mois). Concernant l'erlotinib, aucune efficacité n'a été observée en termes de survie globale et de survie sans progression (9,3 *vs* 10,7 mois). En revanche, les toxicités de haut grade étaient majorées par l'ajout de l'erlotinib à la gemcitabine (anémie, neutropénie fébrile, diarrhée, rash acnéiforme). Des études complémentaires sont en cours pour tenter de déterminer si un sous-groupe de patients peut bénéficier de la radiochimiothérapie, mais dans l'immédiat l'intérêt d'une radiochimiothérapie de « clôture » chez les patients stabilisés après 4 mois par la gemcitabine n'est pas démontré. Les deux stratégies restent possibles. Cependant, malgré sa bonne tolérance, la radiochimiothérapie de « clôture » ne peut plus être recommandée de façon systématique et ne peut plus se discuter que chez les patients stabilisés après quelques mois de chimiothérapie.

Des « résections secondaires » ont pu être réalisées après un traitement d'induction (chimiothérapie ou chimiothérapie/radiochimiothérapie), chez des malades sélectionnés, porteurs de tumeurs *borderline* ou « localement avancées ». Chez ces malades très sélectionnés, les résultats étaient au moins équivalents à ceux observés chez les malades ayant des tumeurs jugées résécables d'emblée. Une étude française multicentrique récente (AGEO/FRENCH), qui a inclus 80 malades ayant des tumeurs jugées *borderline* ou « localement avancées », a montré un taux de résécabilité secondaire de près de 90 % après une chimiothérapie d'induction par Folfirinox suivie (65 %) ou non (35 %) d'une radiochimiothérapie ; il y avait 15 % de réponses histologiques complètes ; la survie globale depuis le diagnostic était de 69 % à 3 ans et la survie sans récidive après la chirurgie était de 17,7 mois [Pietrasz D, Wagner M, Sa Cunha A et al. Soumis aux JFHOD 2015. Résumé 009098].[41]

Adénocarcinomes métastatiques

Malheureusement ce sont les formes les plus fréquentes (60-70 % des cas). Le traitement comporte une chimiothérapie, qui peut améliorer le pronostic et la qualité de vie, mais également un support psychologique et des soins de confort en raison des douleurs fréquentes et des atteintes biliaires ou digestives qui peuvent nécessiter des traitements spécifiques, notamment des dérivations endoscopiques.[2-4] Jusqu'à une date récente, la seule chimiothérapie « standard » était la gemcitabine. Ce traitement, bien toléré chez la majorité des malades (malgré quelques troubles hématologiques, œdèmes et diarrhées…), est peu efficace puisque le taux de réponse est inférieur à 10 % ; le bénéfice en termes de survie est très faible puisqu'il excède à peine 1 mois par rapport à du 5-FU hebdomadaire ! (5,7 *vs* 4,4 mois) ; en revanche, un certain bénéfice clinique a été démontré (amélioration de l'état général, diminution des douleurs, prise de poids).[42] Les tentatives d'amélioration de l'efficacité de la gemcitabine par l'association à diverses chimiothérapies ou thérapies ciblées ont toutes échoué. D'autres options ont donc été développées. La première a été une polychimiothérapie lourde qui associe les principales molécules de cancérologie digestive : 5-FU, oxaliplatine et irinotécan (Folfirinox). Comparé à la gemcitabine, ce schéma thérapeutique améliore significativement la survie médiane (11,1 *vs* 6,8 mois), la survie sans progression et le taux de réponse tumorale.[8] Malgré plus d'effets indésirables (hématologiques, fièvre, diarrhées, neuropathie transitoire…), il retarde significativement la dégradation de l'état général. Ce traitement lourd est limité aux patients en bon état général, âgés de 75 ans au plus, qui ont peu d'anomalies biologiques et notamment une bilirubinémie normale (en raison des effets de l'irinotécan). Plus récemment, l'association nab-paclitaxel et gemcitabine a démontré une amélioration significative de la survie médiane (8,5 *vs* 6,7 mois) et du taux de réponse tumorale (23 %) par rapport à la gemcitabine seule.[9] Le mécanisme d'action de ce schéma thérapeutique ouvre des

perspectives nouvelles car la molécule agit en diminuant le stroma fibreux qui est une composante essentielle et majoritaire de la tumeur pancréatique, en améliorant par voie de conséquence la vascularisation de la tumeur et donc la pénétration des médicaments. La tolérance semble meilleure que celle du Folfirinox et ce traitement, qui reste limité aux patients en bon état général ayant une biologie normale (y compris le taux de bilirubine qui doit être strictement normal) a pu être donné à des patients de plus de 75 ans. Il est très probable que le nab-paclitaxel puisse être associé avec d'autres schémas de chimiothérapie plus efficaces, ce qui ouvre d'intéressantes perspectives. La possibilité d'utiliser plusieurs armes va probablement ouvrir la porte à des études de stratégie.

À l'heure actuelle, devant un cancer du pancréas métastatique, chez un patient jeune, en parfait état général, sans anomalies biologiques majeures, le schéma de référence en première ligne est le Folfirinox. Chez les patients plus âgés, encore en bon état général, l'association nab-paclitaxel et gemcitabine est certainement le meilleur choix. Chez les patients âgés, ou dont l'état général est dégradé, la gemcitabine reste indiquée.

Conclusion

La résection chirurgicale reste, malgré ses résultats décevants, le traitement de référence des adénocarcinomes pancréatiques. Depuis 20 ans, les survies après résection curative ont progressé. Le taux des exérèses palliatives (comme celui des dérivations palliatives) a diminué. Les raisons de cette amélioration sont multifactorielles. La diminution de la mortalité opératoire n'est pas la seule raison ; l'évaluation de la résécabilité a progressé grâce aux progrès de l'imagerie ; la chimiothérapie adjuvante a fait la preuve de son efficacité. Il reste à l'optimiser et à démontrer l'efficacité ou non d'un traitement néoadjuvant par des essais contrôlés. Les cancers localement avancés et métastatiques sont encore, et de loin, les plus nombreux. Les progrès viendront probablement de la recherche fondamentale, de nouvelles stratégies diagnostiques qui permettront un diagnostic plus précoce, et des stratégies de traitements combinés.[43] C'est pourquoi il est urgent de promouvoir les essais thérapeutiques qui concernent le cancer du pancréas, y compris lorsqu'il est jugé résécable.[44] •

J.-R. Delpero déclare intervenir ponctuellement pour les entreprises J and J (États-Unis), Celgène et Leo.
J.-L. Raoul déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
O. Turrini n'a pas transmis de déclaration d'intérêts.

RÉSUMÉ **Prise en charge des adénocarcinomes du pancréas localisés, localement avancés et métastatiques**

L'adénocarcinome pancréatique canalaire représente 90 % des tumeurs malignes du pancréas. Son pronostic reste très sombre car la maladie est le plus souvent métastatique au moment du diagnostic. Tous stades confondus, la survie n'excède pas 5 % à 5 ans. Cependant, environ 15 % des malades peuvent bénéficier d'une résection curative qui est aujourd'hui la seule chance de survie prolongée ou de guérison. La mortalité postopératoire a diminué et le bénéfice d'une chimiothérapie postopératoire a été clairement démontré. Des progrès significatifs ont été réalisés dans le cadre de la chimiothérapie palliative avec la combinaison de certains médicaments (FOLFIRINOX [acide folinique, 5-fluorouracil, irinotécan et oxaliplatine] ; association gemcitabine/nabpaclitaxel) lorsque le statut clinique du malade permet de les utiliser. La place de la radiothérapie reste controversée.

SUMMARY **Management of localized, locally advanced and metastatic pancreatic adenocarcinoma**

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), which accounts for more than 90% of all pancreatic tumours, is a devastating malignancy. The prognosis is extremely poor because PDAC is usually a systemic disease at diagnosis. All stages, the survival does not exceed 5% at 5 years. However 15% of PDAC can be resected and today a margin-negative resection followed by adjuvant chemotherapy remains the only potential for a prolonged survival. Postoperative mortality had significantly decreased and the benefit of postoperative adjuvant chemotherapy has been clearly shown. Substantial progress has been made in the field of palliative chemotherapy by introducing new chemotherapy regimens (FOLFIRINOX [folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin] and gemcitabine/nab-paclitaxel), when the patient's performance status allows the use of these drugs. The role of radiation therapy remains controversial.

RÉFÉRENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012 : estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at : http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Thésaurus de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie. http://www.snfge.org/content/9-cancer-du-pancreas
3. Recommandations de la Haute Autorité de santé. Guide ALD n°30 - Cancer du pancréas. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1005133/fr/ald-n-30-cancer-du-pancreas
4. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD) et de l'Association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique (ACHBT). Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales. http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-digestifs
5. Delpero JR, Paye F, Bachellier Ph, Boher JM. Cancer du pancréas. Monographies de l'Association Française de Chirurgie. Rapport présenté au 112e Congrès français de chirurgie. Paris, 6-8 octobre 2010. Wolters Kluwer France, 2010.
6. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2001;358:1576-85.
7. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer. The CONKO-001 randomized trial. JAMA 2013;310:1473-81.
8. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Folfirinox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer.

N Engl J Med 2011;364:1817-25.
9. **Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al.** Increased survival in pancreatic cancer with nab-Paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369:1691-703.
10. **Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, et al.** Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. J Am Coll Surg 2005;201:359-65.
11. **Turrini O, Viret F, Moureau-Zabotto L, et al.** Neoadjuvant chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for initially locally advanced head pancreatic adenocarcinoma. Eur J Surg Oncol 2009;35:1306-11.
12. **Turrini O, Paye F, Bachellier P, et al.** Pancreatectomy for adenocarcinoma in elderly patients: postoperative outcomes and long term results: a study of the French Surgical Association. Eur J Surg Oncol 2013;39:171-8.
13. **Delpero JR.** La chirurgie pancréatique: une évaluation et une prise en charge nécessairement multidisciplinaires. Hépato Gastro Oncol Dig 2013;20:376-81.
14. **Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al.** Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. N Engl J Med 2010;362:129-37.
15. **Sauvanet A, Bachellier P, Paye F, et al.** Un ictère intense et une fonction rénale anormale augmentent le risque de complications sévères et diminuent la survie après duodéno-pancréatectomie pour adénocarcinome. 8e Congrès francophone de chirurgie digestive et hépato-biliaire. Résumé. http://www.chirurgie-viscerale.org/rc/org/chirurgie-viscerale/htm/Article/2013/20130107-170822-361/src/htm_fullText/fr/Livre%20RESUMES%20 2012-SFCD-ACHBT.pdf
16. **Sauvanet A.** Chirurgie pancréatique : une littérature de plus en plus précise sur les indications et complications. Hépato Gastro Oncol Dig 2013;20:370-5.
17. http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/resection-des-adenocarcinomes-pancreatiques-les-limites-du-raisonnable/
18. **Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al.** Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1727-33.
19. **Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al.** Borderline resectable pancreatic cancer. A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery 2014;155:977-88.
20. **Maire F, Sauvanet A, Trivin F, et al.** Staging of pancreatic head adenocarcinoma with spiral CT and endoscopic ultrasonography: an indirect evaluation of the usefulness of laparoscopy. Pancreatology 2004;4:436-40.
21. **Schwarz L, Lupinacci RM, Svrcek M, et al.** Para-aortic lymph node sampling in pancreatic head adenocarcinoma., Br J Surg 2014;101:530-8.
22. **Delpero JR.** Exérèse de la « lame rétroportale », étendue du curage lymphatique et résection veineuse mésentéricoporte. In:Lacaine F, Sauvanet A. Chirurgie du pancréas et de la rate. Paris: Elsevier Masson,2009:31-9.
23. **Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, et al.** Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg 2011;254:882-93.
24. **Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, et al.** Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is upfront synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the “Association française de chirurgie”. Ann Surg Oncol 2015. Feb 10 Online first.
25. **Abrams RA, Lowy AM, O’Reilly EM, et al.** Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. Ann Surg Oncol 2009;16:1751-6.
26. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. Avalaible at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp.
27. **Paye F, Lupinacci R, Micelli R, et al.** Reassessment of distal pancreatectomy for pancreatic carcinoma in the era of multimodality treatment: a western multicenter retrospective study. Br J Surg ; in press.
28. **Gooiker GA, van Gijn W, Wouters MW, et al.** Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. Br J Surg 2011;98:485-94.
29. **Pecorelli N, Balzano G, Capretti G, et al.** Effect of surgeon volume on outcome following pancreaticoduodenectomy in a high-volume hospital. J Gastrointest Surg 2012;16:518-23.
30. **Dindo D, Demartines N, Clavien P.** Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004;240:205-13.
31. **Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF.** Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. Ann Surg 1996;223:273-9.
32. **Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, et al.** Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. HPB (Oxford) 2014;16:20-33.
33. **Bachet JB, Maréchal R, Demetter P, et al.** Contribution of CXCR4 and SMAD4 in predicting disease progression pattern and benefit from adjuvant chemotherapy in resected pancreatic adenocarcinoma. Ann Oncol 2012;23:2327-35.
34. **Oshima M, Okano K, Muraki S, et al.** Immunohistochemically detected expression of 3 major genes (CDKN2A/p16, TP53, and SMAD4/DPC4) strongly predicts survival in patients with resectable pancreatic cancer. Ann Surg 2013;258:336-46.
35. **Winter JM, Tang LH, Klimstra DS, et al.** Failure patterns in resected pancreas adenocarcinoma: lack of predicted benefit to SMAD4 expression. Ann Surg 2013;258:331-5.
36. **Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al.** Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. J Clin Oncol 2014;32:504-12.
37. **Gillen S, Schuster T, Meyer Zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J.** Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med 2010;7:e1000267.
38. **Huguet F, Andre T, Hammel P, et al.** Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and phase III studies. J Clin Oncol 2007;25:326-31.
39. **Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al.** Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. J Clin Oncol 2009;27:2269-77.
40. **Pietrasz D, Wagner M, Sa Cunha A et al.** Soumis aux JFHOD 2015. Résumé 009098
41. **Hammel P, Huguet F, Van Laethem JL, et al.** Essai LAP 07 : la radiochimiothérapie de clôture et l’erlotinib ont-ils leur place dans le traitement des cancers localement avancés? P. Hammel, Huguet F, Van Laethem JL et al. LBA 4003. http://www.ffcd.fr/DOC/LETTRE/Lettre_Aout2013.pdf
42. **Burris H, Moore M, Andersen J, et al.** Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;6:2403-13.
43. **Hidalgo M, Cascinu S, Kleeff J, et al.** Adressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes. Pancreatology 2015;15:8-18.
44. **Van Laethem JL, Verslype C, Iovanna JL, et al.** New strategies and designs in pancreatic cancer research: consensus guidelines report from a European expert panel. Ann Oncol 2012;23:570-6.

SOINS DE SUPPORT ET DÉMARCHE PALLIATIVE DOIVENT ÊTRE MIS EN PLACE PRÉCOCEMENT

Soins de support dans les adénocarcinomes du pancréas

Géraldine Capodano
Institut Paoli-Calmettes, 13273 Marseille Cedex 9, France.
capodanog@ipc.unicancer.fr

Le cancer du pancréas est l'un des cancers les plus agressifs. Il est la 4e cause de décès par cancer en Europe. La survie tous stades confondus n'excède pas 5 % à 5 ans.[1] La résection chirurgicale est le meilleur espoir de guérison, mais peu de tumeurs sont résécables du fait d'une maladie avancée au moment du diagnostic.

De nombreux symptômes réfractaires directement imputables à la maladie sont souvent présents au moment du diagnostic ; ils doivent être recherchés minutieusement et soulagés par une prise en charge adaptée. Ainsi, des soins de support et une démarche palliative multidisciplinaire doivent être mis en place précocement afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

Le cancer du pancréas est une pathologie qui s'est bien prêtée aux essais comparant les soins palliatifs aux traitements spécifiques. Tout à fait paradoxalement, il s'agit d'une des tumeurs pour lesquelles le bénéfice de la chimiothérapie est le plus solidement démontré, tant en ce qui concerne la qualité de vie que la survie. Toutefois, ces chimiothérapies ne se substituent pas à la démarche d'accompagnement et aux soins palliatifs.

Prise en charge nutritionnelle

La dénutrition et ses conséquences

L'anorexie est un symptôme très fréquent et la cachexie est observée dans 80 % des cas au moment du diagnostic de cancer du pancréas.[2] Les répercussions de la dénutrition sont multiples (en termes de qualité de vie, de bien-être psychologique, d'image corporelle, de moindre efficacité des traitements et d'augmentation des complications notamment infectieuses).[3]

L'anorexie et l'amaigrissement qui s'en suit sont les manifestations les plus évidentes d'un syndrome de dénutrition complexe qui s'associe à une profonde asthénie. La physiopathologie de l'anorexie reste peu claire. L'hypothèse communément admise aujourd'hui est celle du rôle direct des cytokines (interleukines 1, 1β et 6, *tumor necrosis factor alpha*) secrétées par la tumeur ou par les monocytes/macrophages et les lymphocytes de l'hôte en « réponse » à la tumeur.[4]

Outre l'anorexie, les principales causes de la dénutrition sont : les effets mécaniques de la tumeur (obstruction duodénale occasionnant nausées et vomissements, fatigue ; carcinose péritonéale avec ascite et syndrome sub-occlusif ou occlusif) ; les perturbations métaboliques (hypermétabolisme, augmentation du *turn-over* protéique, hépatique et musculaire avec le rôle du *proteolysis inducing factor*, augmentation de la mobilisation des graisses périphériques avec le rôle du *lipid mobilising factor* et augmentation des dépenses énergétiques de repos.

L'amaigrissement et plus encore la cachexie sont une atteinte visible de l'image corporelle et peuvent profondément perturber le malade et ses proches.

La dénutrition altère également l'efficacité des traitements ; les chimiothérapies sont moins bien tolérées et les toxicités, notamment infectieuses, sont majorées.

La prise en charge nutritionnelle se fait dès l'annonce de la maladie

Elle doit être adaptée aux différentes étapes de la maladie cancéreuse, en péri-opératoire, au cours des chimio- ou radiothérapies, et en phase terminale. Ainsi, un dépistage de la dénutrition doit être fait de façon systématique grâce à des outils d'évaluation simples et pratiques et la prise en charge précoce adaptée à l'état nutritionnel et aux habitudes alimentaires du patient mais aussi au projet thérapeutique, ce qui a un impact positif sur sa qualité de vie. La prise en charge de la nutrition devrait faire l'objet d'une concertation systématisée.

Choix de la voie d'alimentation

L'objectif du choix de la voie d'alimentation, qu'elle soit *per os* avec des compléments alimentaires oraux ou par voie artificielle (parentérale ou entérale), est d'assurer la couverture des besoins nutritionnels, mais, en présence d'une anorexie ou d'une cachexie, l'alimentation artificielle, entérale ou parentérale ne doit pas être proposée systématiquement. En effet, son efficacité sur la prise de poids ou l'arrêt de la perte de poids est limitée et sa morbidité n'est pas négligeable. L'alimentation entérale par sonde nasogastrique ou naso-jéjunale est source d'inconfort pour le patient et de difficultés de communication entre le patient et son entourage. L'alimentation parentérale est source de complications (10-15 %), au premier rang desquelles l'infection du cathéter.

La prescription d'une nutrition et le choix de la voie d'alimentation doivent tenir

compte de plusieurs facteurs :
– y a-t-il un bénéfice pour le patient à mettre en route une nutrition artificielle, et est-ce une faute professionnelle de ne pas le faire ?
– que peut-on attendre de ce type de traitement ?
– quel est le désir réel du patient ?
– quel est le type de nutrition le plus adapté ?

Pour les patients opérables, en « situation curative », la prise en charge de la dénutrition repose sur la voie entérale car le tube digestif est fonctionnel. Les compléments alimentaires oraux et l'immunonutrition orale sont privilégiés. La Société de nutrition européenne (EPSEN) a émis des recommandations pour l'utilisation de la nutrition « artificielle » pour les patients atteints de cancer, en dehors du contexte chirurgical.[5] En « situation palliative », chez les patients dont l'intestin est fonctionnel, la voie entérale, utilisant les compléments alimentaires *per os*, doit être privilégiée. La nutrition entérale par sonde doit être évitée compte tenu de son caractère invasif et la nutrition « artificielle » parentérale n'est pas clairement indiquée.[6] Pour les patients en « situation palliative » et dont le tube digestif n'est pas fonctionnel, la nutrition parentérale est indiquée et sa durée peut être prolongée plusieurs mois. En revanche, elle n'est pas recommandée en phase terminale. Lorsque l'espérance de vie initiale est supérieure à 3 mois, la nutrition « artificielle » peut augmenter la survie et améliorer la qualité de vie, ce qui est un des principaux objectifs de la prise en charge palliative.[7, 8] L'amélioration de la qualité de vie peut être due à la réduction des symptômes provoqués par l'ingestion alimentaire (nausées, vomissements, douleurs abdominales). Pourtant, l'inconfort et les risques d'une nutrition parentérale sont bien établis ; elle est une contrainte physique liée à la perfusion quotidienne et a des effets indésirables (œdème, trouble ionique et glycémique, infection).

En résumé, la voie orale est privilégiée chaque fois que possible, en favorisant une alimentation hypercalorique et hyperprotidique (enrichissement des plats en protéines : Fresubin, *Resource Instant Protein*, Profitar, Nutricia poudres protéinées et/ou compléments alimentaires), voire fractionnée. Il faut connaître les goûts et les habitudes alimentaires du malade pour adapter au mieux le parfum et la texture des compléments alimentaires oraux. Ce recueil d'informations se fait auprès des patients ou de son entourage par l'équipe soignante et la diététicienne.

La prise en charge nutritionnelle doit être associée à des conseils spécifiques pour pallier les symptômes tels que la sécheresse buccale, le rassasiement précoce et la dysgueusie.

Évaluation de l'état nutritionnel

C'est avant tout un recueil de paramètres objectifs qui permettent de qualifier l'état nutritionnel du sujet et de quantifier son degré de dénutrition.[9] L'évaluation initiale doit faire état des données suivantes : l'anthropométrie (poids, poids de forme, pourcentage d'amaigrissement, indice de masse corporelle) ; les conseils donnés en rapport avec les symptômes gênants ; l'estimation théorique des besoins énergétiques en kilocalories (kcal) ; le nombre de prises alimentaires par jour ; l'estimation des ingestats en kcal sur 24 heures.

Le suivi régulier est nécessaire car chaque nouveau symptôme peut avoir un impact sur la prise alimentaire du patient. Il est primordial de remettre au patient et à son entourage une documentation personnalisée et adaptée au patient et à sa famille. La collaboration avec le service diététique est indispensable. Ces données doivent être transmises au médecin traitant et au responsable des soins de suite, ainsi qu'au médecin spécialiste, pour une prise en charge globale multidisciplinaire et cohérente.

Douleur

Le cancer du pancréas étant le plus souvent découvert à un stade avancé, la douleur est souvent le premier motif de consultation, en particulier pour les cancers du corps du pancréas où les douleurs « solaires » à irradiation dorsale sont malheureusement quasi constantes. Elles témoignent de l'infiltration tumorale des fibres nerveuses issues du plexus cœliaque. La douleur est un symptôme fréquent dans l'évolution. Les douleurs surviennent dans 90 % des cancers de la tête du pancréas, plus tardivement dans les cancers de la queue dont l'évolution longtemps asymptomatique conduit souvent à l'envahissement des organes de voisinage. Dans les cancers céphaliques, la douleur est due le plus souvent à une « pancréatite obstructive » liée à l'obstruction tumorale qui dilate le canal de Wirsung.

La douleur du cancer du pancréas est transfixiante (douleur épigastrique à irradiation dorsale), déclenchée par la prise alimentaire et calmée par la position en chien de fusil ou la compression abdominale. Pénible et insupportable, elle est source d'anorexie et entraîne souvent une tendance dépressive sévère. Les patients atteints de cancer du pancréas ont des troubles psychologiques significativement plus fréquents que les malades atteints d'un autre type de cancer.[10]

Le retentissement psychologique et psychosocial de la maladie vient modifier et souvent enrichir la sémiologie clinique, mêlant de façon intime et inextricable la douleur physique à la souffrance morale.

Le traitement ne peut pas être univoque et les associations thérapeutiques sont nécessaires pour traiter ces douleurs irréductibles.[11] Il est important de préciser les caractéristiques de la douleur dont l'évaluation et la prise en charge se font selon un modèle biopsychosocial.[12]

Médicaments antalgiques

La prescription médicamenteuse suppose une analyse sémiologique fine de la douleur afin de distinguer les douleurs nociceptives des douleurs neuropathiques ou des douleurs mixtes.

Les patients atteints de cancer du pancréas éprouvent couramment plusieurs types de douleur. La douleur peut être constante ou intermittente et une douleur aiguë peut

se superposer à une douleur chronique. Il existe souvent des crises douloureuses, qui peuvent d'ailleurs persister malgré un traitement de fond équilibré (accès douloureux paroxystiques).

Les antalgiques pour les douleurs nociceptives répondent aux trois paliers définis par l'Organisation mondiale de la santé

Les antalgiques non-opioïdes de niveau I, antalgiques périphériques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).[13] Les AINS, qui regroupent des acides arylacétiques ou des acides arylpropioniques (ibuprofène, kétoprofène), sont performants dans les douleurs pancréatiques et l'évaluation de leur efficacité peut aider à poser l'indication d'un bloc cœliaque.[14]

Les antalgiques de niveau II, ou opioïdes faibles, sont utilisés pour les douleurs d'intensité modérée (codéine, tramadol).

Les antalgiques de niveau III, ou opioïdes forts, sont prescrits pour des douleurs plus sévères ; d'emblée en cas de douleur très intense (fréquent dans le cancer du pancréas). La morphine orale est l'opioïde de première intention et doit être utilisée en cas de douleur résistante aux traitements de niveaux I et II. Le recours à une forme à libération immédiate est indispensable pour le traitement des accès douloureux spontanés ou provoqués chez les patients qui reçoivent un traitement de fond par opioïde.

Le fentanyl par voie transmuqueuse est efficace dans le traitement des accès douloureux paroxystiques ; dans cette indication, l'utilisation des formes orales de morphine, à libération immédiate, est moins adaptée car le délai d'action est souvent trop long.

Tout traitement de la douleur doit comporter la prescription d'un traitement de fond (morphine à libération prolongée), associé à un traitement en cas de crise douloureuse paroxystique.[15]

Les adénocarcinomes du pancréas peuvent occasionner des douleurs mixtes, nociceptives, mais aussi neurogènes

Des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline) peuvent avoir une action antalgique synergique. Les antiépileptiques (carbamazépine, clonazépam, prégabaline, gabapentine) permettent également de contrôler les accès douloureux itératifs, dans lesquels l'efficacité des morphiniques est modeste. Il faut prévenir le patient de l'effet retardé du traitement, car ces médicaments agissent lentement.

Co-analgésiques. Les corticoïdes sont un apport intéressant dans les douleurs du cancer du pancréas, notamment lors de phénomènes sub-occlusifs. Ils améliorent aussi l'appétit et l'état de vigilance du patient. L'utilisation à des doses discontinues à posologie élevée est conseillée plutôt que l'administration prolongée de doses faibles.

Techniques interventionnelles

Lorsque la douleur n'est pas maîtrisée par les antalgiques majeurs, l'escalade thérapeutique peut imposer la réalisation d'une neurolyse du plexus cœliaque. Les approches thérapeutiques ont beaucoup évolué ces dernières années.

Technique des blocs des nerfs splanchniques et du plexus cœliaque

La voie postérieure, réalisée sous contrôle scopique, est une technique ancienne qui détruit les rameaux splanchniques par alcoolisation. Le nombre de patients dont la douleur est contrôlée est significativement plus élevé quand cette dernière est ressentie depuis moins de 2 mois, qu'elle est de topographie purement cœliaque et préalablement contrôlée par les AINS.

La voie antérieure, réalisée sous contrôle tomodensitométrique ou échographique percutané, est encore très utilisée. Elle détruit le plexus cœliaque en avant de l'aorte. Elle est efficace chez 70 à 80 % des malades ; elle permet une « désescalade » des opiacés, ou au moins de réduire de 50 % les prises médicamenteuses. La durée de son efficacité varie de 1 à 6 mois, selon les publications. Néanmoins, des complications ont été rapportées dans 30 à 40 % des cas (hypotension, douleur à l'injection, diarrhées, plus rarement complications hémorragiques péritonéale, surrénale, splénique ou digestive).

De nouvelles approches se sont développées avec notamment l'alcoolisation du plexus cœliaque guidée par écho-endoscopie qui est une technique simple qui remplace souvent la voie percutanée guidée par échographie ou tomodensitométrie (TDM). La littérature rapporte des taux de réduction significative de la douleur avec une efficacité dans 85 à 90 % des cas. Cette technique peut être réalisée en ambulatoire alors que toutes les autres voies d'abord nécessitent une hospitalisation d'au moins 24 heures.[16]

Techniques chirurgicales anciennes de neurectomie

La splanchnicectomie « chimique » peut être réalisée lors de la laparotomie pour cancer du pancréas non résécable. Elle peut être associée aux dérivations palliatives biliaire et/ou gastro-intestinale. Dans une étude, l'association splanchnicectomie « chimique » et dérivation(s) procurait une disparition des douleurs dans 88 % des cas contre 21 % lorsque la neurolyse était pratiquée de façon isolée.[17] Dans une autre étude, la splanchnicectomie bilatérale par voie trans-hiatale permettait d'obtenir elle aussi un effet antalgique prolongé, une sédation de la douleur dans 83 % des cas avec un maintien du résultat à 3 mois chez 75 % des malades.[18]

À l'heure actuelle, la neurolyse du plexus cœliaque est réservée aux patients réfractaires aux opioïdes ou qui ont des toxicités importantes au cours de leur administration. Dans ces cas, il est souhaitable d'avoir recours à cette technique de façon plus précoce pour un traitement optimal des douleurs afin d'apporter un soulagement rapide et durable.

En résumé, la prise en charge de la douleur cancéreuse doit être globale (traitement causal, antalgique et non médicamenteux). La douleur altère profondément le *performance status*[16] et détériore la qualité de vie des patients ; son traitement est une urgence. L'antalgie doit être choisie en fonction du niveau de l'intensité douloureuse. Il faut toujours penser à l'utilisation éventuelle de co-analgésiques. Le « retour » de la douleur doit être prévenu par des prescriptions régulières et fixes. La voie orale doit être privilégiée autant que possible, ou la voie transdermique,

pour un traitement ambulatoire et le maintien de l'autonomie du patient. L'efficacité de l'analgésique doit être régulièrement réévaluée et réadaptée selon les besoins. Les effets secondaires, quant à eux, doivent être anticipés et contrôlés.

« Médecines complémentaires » non conventionnelles…

On estime qu'environ 80 % des patients font appel à des pratiques non conventionnelles. La mise en place d'une pluralité d'approche thérapeutique semble nécessaire. Ce sont des méthodes de soin non médicamenteuses, de soutien au traitement conventionnel, largement utilisées dans le domaine de la prise en charge de la douleur et des phénomènes émotionnels liés à la maladie. Elles contribuent à l'amélioration de la qualité de vie et au mieux-être des patients. Actuellement, beaucoup de méthodes sont reconnues et validées ; elles répondent aux besoins des personnes atteintes de cancer : il peut s'agir de l'ostéopathie, la sophrologie, la résonance énergétique par stimulation cutanée, la méditation en pleine conscience…

Thrombose veineuse

L'incidence des thromboses veineuses est de 4 à 7 fois plus élevée dans le cancer du pancréas que dans d'autres adénocarcinomes. Le risque est maximal pendant les 3 premiers mois après le diagnostic de cancer. La chimiothérapie augmente ce risque. La survenue d'une thrombose veineuse est fortement associée à une mortalité plus élevée, surtout quand le caillot se développe dans les 6 semaines suivant le diagnostic de cancer.[19] Plusieurs études ont montré la nécessité d'utilisation prophylactique d'une héparine de bas poids moléculaire au moment du diagnostic afin de réduire l'incidence des événements thrombotiques. Cette pratique n'est pas mise en place en routine.

Obstruction biliaire et sténose duodénale

L'obstruction biliaire complique 70 à 80 % des cancers de la tête du pancréas. Elle a un impact sur la qualité de vie en raison surtout du prurit qui peut être sévère. L'angiocholite est exceptionnelle dans ce type d'obstruction biliaire. L'ictère peut être associé à une insuffisance rénale et des troubles de la coagulation. Il est responsable *per se* d'une asthénie intense. Dans les cancers « localement avancés » ou métastatiques, la dérivation endoscopique prothétique est indispensable avant tout traitement. La pose d'une prothèse métallique est préférable à celle d'une prothèse plastique chez les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 3 mois, car l'obstruction d'une prothèse plastique est plus fréquente et plus rapide. En cas d'échec du drainage endoscopique, le recours à un drain externe par voie transhépatique peut être nécessaire, bien qu'il impose la gestion de la déperdition biliaire.

Environ le quart des patients atteints de tumeurs du pancréas céphalique localement avancées auront une obstruction duodénale liée à la compression ou à l'envahissement du duodénum. La sténose duodénale nécessite un geste d'urgence afin de soulager les patients du fait des vomissements parfois incoercibles. En « situation palliative », le traitement endoscopique est préférable à la dérivation chirurgicale (gastroentéro-anastomose). La mise en place d'une prothèse métallique par voie endoscopique permet la reperméabilisation digestive et la reprise d'une alimentation orale. En cas de prolifération tumorale à travers les mailles de la prothèse, un geste secondaire de désobstruction peut être réalisé (laser). En situation « palliative », les doubles dérivations chirurgicales biliaires (anastomose bilio-digestive) et digestive (gastroentéro-anastomose) sont de moins en moins réalisées du fait de l'essor des techniques endoscopiques. La majorité des dérivations sont réalisées en raison de la découverte opératoire de métastases hépatiques qui ont échappé à l'imagerie, et beaucoup moins souvent pour cancer localement avancé en raison des progrès du bilan préopératoire de résécabilité.[20] En cas d'échec des méthodes endoscopiques, le recours à une double dérivation palliative par voie laparoscopique peut être utile.[21]

Conclusion

En dépit de la disponibilité de nouvelles molécules et de meilleures combinaisons antinéoplasiques, le taux de survie à 5 ans tous stades confondus reste très sombre. Les patients atteints de cancer du pancréas ont des symptômes réfractaires invalidants directement imputables à la maladie. Des soins de support dans une approche réfléchie et multidisciplinaire s'imposent dès le diagnostic pour améliorer la qualité de vie de ces patients et… dans quelques années la survie. Vivre le mieux possible… le plus longtemps possible ? •

G. Capodano Giocanti déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ **Soins de support dans les adénocarcinomes du pancréas**

Le cancer du pancréas est l'un des cancers les plus agressifs, avec une survie globale de moins d'un an dans les cas métastatiques. De nombreux symptômes réfractaires sont souvent présents au moment du diagnostic et doivent être pris en compte rapidement afin d'améliorer la qualité de vie (et la survie ?) de ces patients. Ainsi, des soins de support et une démarche palliative multidisciplinaire doivent être mis en place précocement afin de parvenir à l'amélioration de la qualité de vie de ces patients. Cet article reprend les manifestations les plus fréquentes et les plus problématiques rencontrées dans le cancer du pancréas : la perte de poids, le syndrome d'anorexie-cachexie, la douleur, la maladie thromboembolique veineuse, l'obstruction biliaire maligne, et la sténose duodénale maligne.

SUMMARY **Supportive care in pancreatic cancer**

Pancreatic cancer is one of the most aggressive malignancy with an expected overall survival of less than one year in metastatic cases. Many refractory symptoms may be present at diagnosis and must be adequatly managed to improve quality of life (and survival ?) of these patients This includes dedicated supportive care but also an early introduction of palliative care methods. The current manuscript details the most common and problematic manifestations of pancreatic cancer including weight loss, anorexia, cachexia syndrome, pain management, venous thromboembolism, malignant biliary and gastric outlet obstruction.

RÉFÉRENCES

1. **Lee V, Cheng H, Li G, Saif MW.** Quality of life in patients with pancreatic cancer. JOP 2012;13:182-4.
2. **Pelzer U, Arnold D, Govercin M, et al.** Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. BMC Cancer 2010;10:86.
3. **Fearon KC, Voss AC, Hustead DS.** Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr 2006;83:1345-50.
4. **Mantovani G, Maccio A, Massa E, Madeddu C.** Managing cancer-related anorexia/cachexia. Drugs 2001;61:499-514.
5. **Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al.** ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clin Nutr 2006;25:245-59.
6. **Bachmann P, Marti-Massoud C, Blanc-Vincent MP, et al.** Standards, options et recommandations: nutrition en situation palliative ou terminale de l'adulte porteur de cancer évolutif. Bull Cancer 2001;88:985-1006.
7. **Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al.** Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. Clin Nutr 2002;21:281-8.
8. **Shang E, Weiss C, Post S, Kaehler G.** The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006;30:222-30.
9. **Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.** Évaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergetique des adultes hospitalisés. Anaes, 2003.
10. **Shakin EJ, Holland J.** Depression and pancreatic cancer. J Pain Symptom Manage 1988;3:194-8.
11. **Serrie A, Thurel C, Langlade A.** Prise en charge des douleurs digestives chroniques sévères. Gastroenterol Clin Biol 1998;22:B101-B108.
12. **Vuillemin N.** Évaluation de la douleur en oncologie selon une dimension bio-psycho-sociale. Réseaux Cancer 2003;13:11-3.
13. **Serrie A, Thurel C.** Les analgésiques périphériques: Utilisation en pratique quotidienne. La douleur en pratique quotidienne: diagnostic et traitements. Paris: Arnette, 1994:65-80.
14. **Ischia S, Ischia A, Polati E, Finco G.** Three posterior percutaneous celiac plexus block techniques. A prospective, randomized study in 61 patients with pancreatic cancer pain. Anesthesiology 1992;76:534-40.
15. **Institut national du cancer.** Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer (INCa), 2012.
16. **Francon D, Giovannini M.** Prise en charge de la douleur du cancer du pancréas. Ann Chir 2000;125:413-9.
17. **Flanigan DP, Kraft RO.** Continuing experience with palliative chemical splanchnicectomy. Arch Surg 1978;113:509-11.
18. **Sielezneff I, Sastre B, Crespy B, Carabalona B, Delpero JR, Michotey G.** L'effet antalgique de la splanchnicectomie trans-hiatale dans les douleurs du cancer du pancréas. À propos de 51 cancers opérés. J Chir (Paris) 1993;130:447-52.
19. **Epstein AS, Soff GA, Capanu M, et al.** Analysis of incidence and clinical outcomes in patients with thromboembolic events and invasive exocrine pancreatic cancer. Cancer 2012 15;118:3053-61.
20. **Kohan G, Ocampo CG, Zandalazini HI, et al.** Laparoscopic hepaticojejunostomy and gastrojejunostomy for palliative treatment of pancreatic head cancer in 48 patients. Surg Endosc 2014; in press.
21. **Kneuertz PJ, Cunningham SC, Cameron JL, et al.** Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience. J Gastrointest Surg 2011;15:1917-27.

Et aussi **sur le Web**

- **Tous les items** en version PDF
- **Tests** de lecture
- Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? **Les réponses**
- **Des photothèques**
- **Des quiz**
- **Des vidéos**
- **Des interviews**

Les internes, le système de soins et l'environnement social

Jean-Michel Chabot
Faculté de médecine, Marseille

On le voit bien, la formation des internes reste foncièrement orientée sur leurs fonctions cliniques et la maîtrise des compétences correspondantes. Cependant, les préoccupations et les points d'intérêt exprimés par leurs représentants et aussi par la plupart des internes au quotidien, concernent de plus en plus l'organisation des soins – pas seulement à l'hôpital – et au-delà l'ensemble des questions sociales en relation avec la santé. Il s'agit d'une évolution puissante, qui peut surprendre, tant elle apparaît spontanée et finalement peu sous-tendue par des notions qui auraient pu être introduites, d'une manière ou d'une autre, dans le curriculum des études*.

Et cette évolution n'est pas propre à la France. On la retrouve dans la plupart des pays développés, à commencer par les États-Unis. Pour aller à l'essentiel, trois orientations principales se distinguent pour caractériser ces points d'intérêt. Il y a d'une part tout ce qui concerne la sécurité du patient, à la fois à titre individuel ou à l'échelon populationnel, tout cela d'une manière explicite (alors que l'implicite a longtemps prévalu sur ces questions) ; et pas nécessairement dans un contexte contentieux. Il y a ensuite ce que les Anglo-Américains appellent le *patient centered care* (environ 10 600 000 résultats en 0,32 seconde sur Google), qui conduit à davantage prendre en compte la manière dont les malades et leur entourage – de plus en plus informés – voient les choses, en particulier dans les situations chronicisées polypathologiques qui constituent désormais une très large majorité de la morbidité ; cette prise en compte ayant son corollaire dans l'émergence du travail en équipe, le plus souvent pluriprofessionnelle, ce qui implique l'adaptation d'un exercice ancestral qui se voulait individuel et autonome (et qui cadre bien avec les aspirations des plus jeunes, soucieux d'échapper à une contrainte excessive du métier). Et il y a enfin la nécessaire maîtrise des dépenses qu'un pays peut consacrer au financement de son système de santé.

Cette dernière orientation s'exprime aux États-Unis avec une acuité particulière. D'abord, parce ce que ces dépenses y sont les plus importantes de la planète, avec plus de 17 % par rapport au PIB, avec des projections à 20 (alors qu'en France, nous n'en sommes qu'à 11 ou 12) et pour des statistiques sanitaires qui restent très contrastées. Ensuite, parce que « l'*Obama care* » est maintenant mis en œuvre, ouvrant des droits (aux dépenses de) à la santé à quantité de gens qui en étaient soit exclus, soit bénéficiaires au travers des filets à mailles souvent très étroites. Dans ces conditions un très vaste mouvement a émergé des leaders de la profession médicale – sociétés savantes et associations professionnelles – puissamment relayé par la presse médicale scientifique.

* Même si l'UE-1 du nouveau programme des ECN intitulé « Apprentissage de l'exercice médical et de la coopération interprofessionnelle » aborde la plupart de ces notions.

Ce mouvement suit une ligne directrice : il est possible de mieux soigner en dépensant moins. Il se développe sous plusieurs bannières, dont la formulation est explicite, que ce soit le « *Best care at lower cost* » produit par l'*Institute of Medicine* ou les séries publiées dans le *JAMA* ou les *Archives* comme « *Less is more* » ou « *Choosing wisely* » ; cette dernière série étant maintenant appelée à un développement des deux côtés de l'Atlantique, avec 13 pays participants (en l'absence – temporaire ? – de la France).[1, 2]

Mais tout cela ne concerne que les praticiens en exercice. Reste la question des étudiants et internes en formation initiale. C'est précisément ce qui a été engagé par l'*American College of Physicians* (ACP) – une des principales organisations professionnelles qui regroupe près de 150 000 des 700 000 médecins en exercice, pour la plupart *general internists* et *subspecialists* – en lien avec les responsables des programmes de *residency* (l'équivalent de nos coordonnateurs de DES).

Depuis la rentrée 2012, les *residents* (nos internes) américains, qui suivent une spécialisation de *general internal medicine* sont invités à participer à un nouveau curriculum, flexible dans son administration et constitué d'une série des 10 séances, d'une heure chacune, consacrées à mettre particulièrement en évidence les notions de pertinence et d'efficience des soins (*high value et cost conscious care*).[3] Ce « mieux soigner au meilleur coût » est abordé principalement à partir de cas pratiques de malades, soit hospitalisés, soit en ambulatoire, discutés en petits groupes et sur lesquels des données complémentaires et documents pédagogiques sont aisément accessibles et téléchargeables. L'élaboration d'un nouveau cas et sa discussion au sein du petit groupe complètent ces 10 séances.

Mais chacun sait que ce sont les examens que les étudiants ont à passer qui déterminent prioritairement ce qu'ils apprennent et la manière dont ils l'apprennent.

C'est pourquoi l'ACP a entrepris d'introduire dans les examens des questions « en miroir » du nouvel enseignement dédié à la pertinence et à l'efficience des soins. C'est dans le cadre d'un examen blanc que passent 80 % des *residents en internal medicine* qu'ont ainsi été identifiées 38 questions – de type QCM – représentant 11 % de l'ensemble de l'examen. En réalité, cet examen, à finalité formative, est d'une importance essentielle pour les enseignants et les étudiants, tant il fournit aux premiers

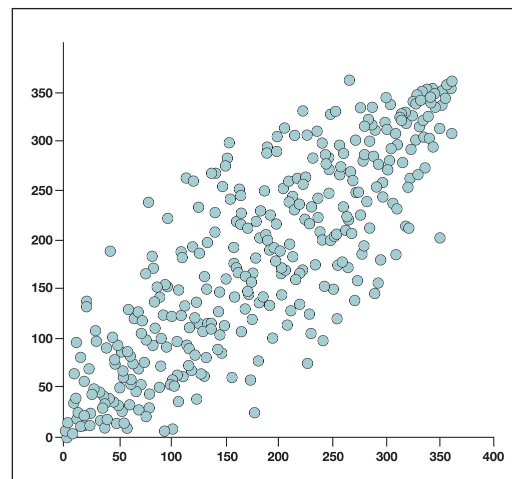


FIGURE Figure, montrant le bon niveau de correlation entre, en abscisse, les scores moyens pour chacun des 362 programmes de résidence sur l'ensemble des 340 QCM de l'examen blanc et en ordonnée, le scores moyens de ces mêmes 362 propgrammes, sur les seules 38 QCM testant les notions d'efficience et de pertinence (d'après réf. 4).

les indications nécessaires pour faire évoluer les programmes et leur organisation, et aux seconds les « *feed back* » sur leurs points forts et points faibles. Ces 38 QCM étaient réputés aborder deux des objectifs principaux du nouveau programme « Efficience et pertinence » des soins, à savoir l'identification de la non-pertinence/efficience d'une démarche et la capacité d'adopter une attitude conservatrice quand c'est approprié. De plus, l'analyse des réponses des *residents* a été utilisée pour étudier trois corrélations possibles. D'abord, avec la performance globale à l'examen (qui comportait 340 QCM). Ensuite, avec la perception personnelle que chaque *resident* avait de ces notions d'efficience et de pertinence. Enfin, avec le niveau d'activité des hôpitaux où le *resident* poursuivait sa spécialisation. Sur la base des réponses de plus de 18 000 *residents* (il n'y en a pas beaucoup plus de 100 000 pour l'ensemble des spécialités et sur toute la durée des années de spécialisation aux États-Unis), une assez forte corrélation a été démontrée entre le score global et le sous-score « efficience/pertinence » (*v.* figure). En revanche, les deux autres corrélations étaient inconsistantes. Ces résultats sont sans surprise, y compris les limites signalées par les auteurs qui rappellent sobrement que les résultats obtenus à des interrogations par QCM ne sont pas nécessairement prédictifs des comportements en situation pratique.•

RÉFÉRENCES

1. **Levinson W, Kallewaard M, Bhatia RS, et al.** 'Choosing Wisely': a growing international campaign. BMJ Qual Saf 2015;24:167-74.
2. **Chabot JM.** Une médecine sobre. Rev Prat 2013;63:985-6.
3. **Smith CD.** Teaching high-value, cost-conscious care to residents: the Alliance for Academic Internal Medicine–American College of Physicians Curriculum. Ann Intern Med 2012;157:284-6.
4. **Ryskina KL, Korenstein D, Weissman A, Masters P, Alguire P, Smith CD.** Development of a high-value care subscore on the internal medicine in-training examination. Ann Intern Med 2014;161:733-9.

Item 181
Q 112

Voir l'item complet page 403
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention sur des points importants.

Le syndrome inflammatoire : un marqueur important pour le clinicien

Dr Sylvain Audia[1,2], Pr Bernard Bonnotte[1,2]

1. Service de médecine interne et immunologie clinique
2. INSERM U1098, bât. B3, centre hospitalo-universitaire du Bocage, 21079 Dijon Cedex, France
bernard.bonnotte@u-bourgogne.fr

Le syndrome inflammatoire est le marqueur biologique de la réaction inflammatoire. Ce marqueur biologique est très utile au clinicien pour le suivi des maladies infectieuses et inflammatoires. Le syndrome inflammatoire est défini par l'augmentation de protéines de l'inflammation responsable d'une augmentation de la vitesse de sédimentation. En raison de sa cinétique rapide avec un pic entre 24 et 48 heures et de son élévation de 100 fois à 1 000 fois le taux basal, la protéine C-réactive (CRP) constitue un excellent marqueur du syndrome inflammatoire, contrairement à la majorité des autres protéines de l'inflammation qui, en raison de leur demi-vie longue, ne présentent des concentrations élevées que plusieurs jours après l'initiation de la réaction inflammatoire, celle-ci étant parfois achevée. Le dosage des cytokines inflammatoires, IL-1, IL-6 et TNF-α pourrait être utilisé puisque leur action au niveau hépatique est responsable de l'augmentation de la synthèse de la plupart des protéines de l'inflammation. Cependant, l'intérêt de ces dosages plasmatiques est faible car la présence d'agonistes et/ou d'antagonistes de ces cytokines n'est pas prise en compte dans le dosage immunochimique (type ELISA) d'une cytokine. En effet, la synthèse des protéines de l'inflammation est la résultante biologique de l'ensemble des activités de ces cytokines, de leurs agonistes et antagonistes, et reflète sans doute mieux le phénomène inflammatoire.

La découverte d'un syndrome inflammatoire affirme le caractère organique de la pathologie causale sans pour autant être spécifique d'une étiologie particulière. Les principales étiologies sont les maladies infectieuses, les maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires, et les cancers, en particulier les hémopathies. Dans certains cas, l'interrogatoire minutieux, l'examen clinique et quelques investigations simples permettent de poser rapidement un diagnostic étiologique comme une infection ou une maladie inflammatoire en poussée. Parfois, le syndrome inflammatoire n'est associé qu'à des signes non spécifiques comme une asthénie ou un amaigrissement sans autre signe clinique d'orientation. La prise en charge diagnostique de ces patients doit faire discuter méthodiquement le type et l'ordre des investigations à réaliser pour identifier la cause de ce syndrome inflammatoire. Un marqueur biologique spécifique d'une cause serait d'une grande utilité pour le clinicien afin de permettre un diagnostic rapide et d'éviter des examens coûteux et fastidieux. Ce marqueur n'existe pas, même si dans certaines situations la procalcitonine peut être une aide pour diagnostiquer une infection bactérienne. Les nouvelles techniques d'imagerie seront d'une grande aide à l'avenir, à la fois pour le diagnostic étiologique du syndrome inflammatoire et pour le suivi de la maladie causale. En effet, la tomographie par émission de positons associée à la tomodensitométrie (TEP-scan) permet de localiser des sites d'hyperfixation pouvant correspondre soit à des localisations cancéreuses, soit à des inflammations localisées permettant d'évoquer des diagnostics de maladie inflammatoire (par exemple l'aortite au cours de l'artérite à cellules géantes se révélant par un hypermétabolisme de la paroi artérielle).

La place de ces nouvelles techniques d'imagerie dans la hiérarchisation des examens à réaliser devant un patient présentant un syndrome inflammatoire sans point d'appel évident sera certainement rediscutée à l'avenir. De même, les progrès dans la recherche génétique et la caractérisation de nouvelles mutations permettent chaque année d'identifier de nouvelles causes à des syndromes inflammatoires jusque-là inexpliqués. Malgré ces progrès, dans de rares cas, aucune cause ne peut être mise en évidence après un bilan exhaustif. L'altération inquiétante de l'état physique du patient due à la réaction inflammatoire systémique incite parfois le clinicien à débuter un traitement symptomatique.•

S. Audia déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Amgen, GSK, Actelion, LBF et Janssen.
B. Bonnotte déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour l'entreprise Pfizer et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Amgen, GSK, Actelion, LBF, Shire et MSD.

Voir l'item complet page 409
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention
sur des points importants.

Troubles cognitifs du sujet âgé ou vieillissement physiologique ?

Dr Karl Mondon, Dr Émilie Beaufils, Dr Caroline Hommet
Médecine interne gériatrique et centre mémoire ressources recherche (CMRR) de la région Centre,
hôpital Bretonneau, 37044 Tours Cedex, France
caroline.hommet@univ-tours.fr

Les troubles cognitifs du sujet âgé sont fréquents et souvent négligés ou explorés trop tardivement. Toute la difficulté est de faire la part des choses entre le vieillissement « physiologique » et les premiers symptômes d'une pathologie dégénérative et/ou vasculaire. Le profil des troubles cognitifs liés au vieillissement concerne avant tout l'attention/concentration, la mémoire et les fonctions exécutives. Les performances en mémoire fléchissent chez le sujet âgé mais le profil est différent de celui rencontré dans la maladie d'Alzheimer, par exemple. En effet, dans le vieillissement, les difficultés à rappeler des informations sont compensées par le fait de fournir des indices au sujet, à l'inverse de ce qui se passe dans la maladie d'Alzheimer, où l'indiçage est inefficace. Dans le vieillissement, les sujets présentent des difficultés à récupérer les informations en mémoire, alors que l'information a bien été stockée. Il est aussi rapporté un ralentissement de la vitesse de traitement des informations et des troubles des fonctions exécutives, en particulier l'inhibition (le sujet a des difficultés à inhiber les informations non pertinentes), de flexibilité mentale (le sujet a des difficultés à passer d'une information à une autre). Ces troubles se traduisent au quotidien par des difficultés à gérer 2 informations à la fois.

Une plainte exprimée par le sujet âgé à propos de sa mémoire ou plus largement de son fonctionnement cognitif doit conduire à rechercher une cause en s'appuyant sur une démarche rigoureuse. L'investigation de la plainte doit être réalisée sans tarder, et bien évidemment avant le stade de perte d'autonomie que représente le syndrome démentiel. Le médecin généraliste est le premier interlocuteur. En fonction des données de son évaluation, le sujet peut être orienté vers un spécialiste neurologue, gériatre ou psychiatre, ou vers une consultation mémoire spécialisée ou un centre mémoire de ressources et de recherche (CMRR).

La première étape est clinique. Elle repose sur un interrogatoire rigoureux qui a pour objet d'analyser les caractéristiques de la plainte (mode d'installation brutal ou progressif, ancienneté, type, retentissement au quotidien…). Les antécédents familiaux et personnels sont listés, en particulier toute pathologie cérébrale qui pourrait avoir un retentissement sur le fonctionnement cognitif (épilepsie, traumatisme crânien, chirurgie de l'encéphale, accident vasculaire cérébral, etc.), ainsi que les facteurs de risque vasculaire. Tous les médicaments pris par le sujet doivent être inventoriés, à la recherche d'effets indésirables potentiels sur le fonctionnement cognitif : psychotropes (benzodiazépines, neuroleptiques...), médicaments à effets anticholinergiques (ex : anti-histaminiques, antidépresseurs tricycliques, médicaments de l'incontinence urinaire…) ou encore certains antiépileptiques (valproate de sodium). L'examen clinique évalue l'état cardiovasculaire, respiratoire, nutritionnel. La recherche d'un syndrome dépressif est indispensable par un entretien adapté et l'appui d'échelles spécifiques comme la GDS (*geriatric depression scale*). L'examen neurologique recherche des signes focalisés (déficit moteur, signe de Babinski), des signes extrapyramidaux, une paralysie de la verticalité du regard, des signes cérébelleux ou encore des myoclonies segmentaires.

Le bilan neuropsychologique va permettre d'évaluer l'ensemble des domaines de la cognition : orientation temporospatiale, attention, mémoire, langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives. L'objectif est d'identifier les domaines altérés, relatifs à la pathologie sous-jacente, mais aussi les fonctions préservées, afin de guider la prise en charge. Ce bilan doit être réalisé à distance de tout épisode aigu confusionnel ou toute pathologie somatique.

Les investigations paracliniques comprennent une biologie et une imagerie cérébrale morphologique (IRM dans le meilleur des cas ou scanner cérébral). L'imagerie cérébrale permet d'identifier des causes chirurgicales – tumeur, hématome sous-dural, hydrocéphalie chronique –, d'argumenter une pathologie cérébrovasculaire, de visualiser et quantifier l'atrophie corticale. Dans certaines situations, une scintigraphie cérébrale de perfusion ou une scintigraphie au Dat-scan seront nécessaires. Une ponction lombaire et un électro-encéphalogramme seront réalisés dans les profils de dégradation subaiguë faisant suspecter un état de mal non convulsif, une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Le dosage des biomarqueurs Tau, p-Tau et bêta-amyloïde dans le liquide céphalo-rachidien peut être nécessaire dans certaines situations, afin d'argumenter le diagnostic de maladie d'Alzheimer : présentation atypique des symptômes, sujet jeune (< 65 ans).

La prise en charge dépend de la cause. Les mesures médico-sociales doivent être mises en œuvre. La prise en charge de l'aidant est nécessaire face à une maladie chronique. Il n'existe

pas, à ce jour, de traitement étiologique des maladies neurodégénératives. Seuls des traitements symptomatiques sont disponibles. Un traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase ou par antagoniste des récepteurs NMDA (mémantine) est proposé dans la maladie d'Alzheimer, sous réserve de l'absence de contre-indication. Le suivi des patients est assuré par le médecin généraliste en lien avec le spécialiste. Au stade des troubles psychocomportementaux de la maladie, après avoir vérifié l'absence de cause organique (rétention urinaire, fécalome, douleur…) et en cas d'échec des mesures non médicamenteuses, l'usage des psychotropes peut s'avérer nécessaire. Leur utilisation se doit d'être prudente, limitée dans le temps et réévaluée quotidiennement. Les neuroleptiques sont contre-indiqués dans la maladie à corps de Lewy diffus.•

K. Mondon déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Novartis, Lundbeck, UCB et Lilly.
É. Beaufils déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour l'entreprise Ferring et avoir été pris en charge (transport, hôtel, repas), à l'occasion de déplacement pour congrès, par Novartis et Lundbeck.
C.Hommet déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Novartis, Lundbeck et Lilly.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? de l'item 129, page 409

La question des troubles cognitifs du sujet âgé est fréquente et peut conduire à différentes formes d'évaluation : cas cliniques progressifs, questions isolées sous tous les formats.
Il est important d'emblée de savoir différencier des troubles cognitifs d'installation aiguë qui caractérisent le syndrome confusionnel (urgence médicale), des troubles cognitifs d'installation progressive, qui renvoient à des pathologies diverses (neurodégénératives, vasculaires, tumorales…).
L'identification d'une pathologie spécifique touchant la cognition peut faire l'objet d'un dossier complet comprenant : diagnostic, réalisation des examens complémentaires adaptés et hiérarchisés.
La prise en charge de la maladie d'Alzheimer a fait l'objet d'un référentiel de la Haute autorité de santé (HAS): les recommandations sont standardisées et à connaître.
Les erreurs à ne pas faire, dans certaines situations (exemples : les neuroleptiques dans la maladie à corps de Lewy diffus), pourraient aussi faire l'objet d'une question isolée.
Les mesures médico-sociales (exemple : APA) et de protection juridique sont à connaître.
Des questions ayant trait à la iatrogénie sont « faciles » à poser, souvent en cause dans les syndromes confusionnels et/ou les troubles neurocognitifs du sujet âgé : il faut avoir le réflexe iatrogénique en gériatrie !

Item 297
Q 147

Voir l'item complet page 425
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention sur des points importants.

Tumeurs du col et du corps utérin : l'essentiel

Geoffrey Vannieuwenhuyse, Pr Olivier Graesslin
Institut mère-enfant Alix-de-Champagne, 51092 Reims Cedex, France
ograesslin@chu-reims.fr

Le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer chez la femme en France par sa fréquence. Le pic d'incidence du cancer du col de l'utérus se situe vers 40 ans.

La survie des femmes ayant un cancer du col de l'utérus dépend de différents facteurs pronostiques : la survie à 5 ans est comprise entre 84 et 93 % pour les cancers de stade I et est de 35 % pour les cancers de stade IV.

Le cancer du col utérin est dans 80 à 90 % des cas un carcinome épidermoïde (qui s'est développé à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol) et dans 10-20 % des cas un adénocarcinome (qui s'est développé à partir de l'épithélium cylindrique de l'endocol).

Les symptômes pouvant faire suspecter un cancer du col de l'utérus sont peu spécifiques et tardifs (métrorragies spontanées ou provoquées lors des rapports sexuels, dyspareunies, leucorrhées, douleurs pelviennes, parfois une dysurie, un ténesme ou des douleurs lombaires).

Les lésions évocatrices au niveau du col cervical peuvent être : une lésion ulcérée saignant au contact, une lésion végétante ou infiltrante ; mais le col peut également avoir un aspect normal à l'examen au spéculum.

Le cancer invasif du col utérin met en moyenne 10-15 ans pour se développer après la persistance d'une infection à papillomavirus humain à haut risque (HPV-HR). Les lésions précancéreuses (dysplasies) sont accessibles au dépistage par le frottis cervico-utérin, et lorsqu'elles sont traitées, évitent le passage vers le cancer invasif. Le dépistage par frottis cervico-utérin a permis de réduire l'incidence du cancer du col utérin.

Il est établi avec certitude que l'infection persistante à papillomavirus humain (HPV), infection transmissible par contact sexuel, est une cause nécessaire, mais non suffisante, dans la genèse et le développement du cancer du col de l'utérus.

Le fait que la grande majorité des femmes infectées par un papillomavirus humain oncogène ne développe pas de cancer du col de l'utérus, ainsi que le long temps de latence entre l'infection et le développement du cancer, suggèrent l'intervention de cofacteurs qui agiraient en même temps que le papillomavirus humain.

Les cofacteurs impliqués dans la genèse du cancer du col de l'utérus peuvent être des cofacteurs liés à l'hôte : précocité de l'activité sexuelle, multiplicité des partenaires sexuels, immunodéficience, parité élevée ; des cofacteurs liés au papillomavirus humain : génotypes 16 et 18, infection simultanée par plusieurs types oncogéniques, quantité importante de virus (forte charge virale) ; ainsi que des cofacteurs exogènes : tabagisme, co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une autre infection sexuellement transmissible (de type *herpes simplex virus* 2 (HSV-2), *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhϾ*), utilisation prolongée de contraceptifs oraux.

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique pelvien le plus fréquent en France.

Il est, la plupart du temps, suspecté devant des métrorragies post-ménopausiques qui doivent faire l'objet d'un bilan étiologique. Le pronostic favorable des stades localisés (survie relative à 5 ans = 95 %) renforce la nécessité d'un diagnostic précoce. Contrairement au cancer du col de l'utérus, il n'existe pas de dépistage du cancer de l'endomètre.

Les principaux facteurs de risque sont l'obésité, le diabète et l'hypertension artérielle, un traitement par tamoxifène.

L'interrogatoire recherche des antécédents personnels et familiaux faisant suspecter un syndrome HNPCC/Lynch.

L'échographie utérine permet d'identifier l'hypertrophie endométriale. Le diagnostic de cancer de l'endomètre sera ensuite confirmé par l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie endométriale le plus souvent réalisée à l'aide d'une pipelle de Cornier en consultation.

La chirurgie est le traitement de référence tant que le stade et l'état de la patiente le permettent. La voie cœlioscopique doit être privilégiée dans les stades précoces (stade I).

Une irradiation complémentaire peut être réalisée par radiothérapie externe et/ou curiethérapie. La modalité la plus fréquente est la curiethérapie adjuvante à haut débit de dose. Une chimiothérapie adjuvante peut être discutée en complément dans certains cas.

Le suivi des patientes traitées pour un cancer de l'endomètre est essentiellement clinique (examen gynécologique au spéculum et touchers pelviens). Il doit être réalisé tous les 4 à 6 mois durant les 3 premières années, puis annuellement.•

G. Vannieuwenhuyse et O. Graesslin déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

POUR EN SAVOIR +



Monographie
Cancers du col et du corps de l'utérus
Rev Prat 2014; 64(6):771-820

Voir l'item complet page 415
et sur larevuedupraticien.fr

Ce FOCUS attire votre attention sur des points importants.

Le médecin doit agir sur les modes de vie

Stéphanie Métrat[1,2], Dr Ariane Sultan[1,2,3], Pr Antoine Avignon[1,2,3]

1. Université de Montpellier, France
2. CHRU de Montpellier, équipe Nutrition-Diabète, Montpellier, France.
3. INSERM U1046, UMR CNRS 9214, physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles, Montpellier, France.

a-avignon@chu-montpellier.fr

Les médecins sont de nos jours confrontés à la prise en charge de pathologies chroniques liées au mode de vie, la « malbouffe » et la sédentarité jouant un rôle de tout premier plan. En France, la prévalence de l'obésité est estimée à 15 % en 2012, celle du diabète de type 2 autour de 4 %, et l'on compte environ 120 000 cas d'infarctus du myocarde par an. Les bénéfices des modifications thérapeutiques du mode de vie (MTMV) sur la prévention et la prise en charge de ces pathologies sont démontrés. Modifier durablement le comportement d'un sujet en ce qui concerne son alimentation et son activité physique ne consiste cependant pas à « simplement » donner un régime « type » et à remettre quelques conseils sur l'exercice physique ou la lutte contre la sédentarité. Les régimes alimentaires, règles directives aussi bien qualitatives que quantitatives sur la manière de manger, visent à cadrer l'alimentation des personnes. Si leur finalité semble pertinente (réduction pondérale, amélioration de l'équilibre du diabète, de la pression artérielle et/ou du profil lipidique, etc.), ils présentent néanmoins de multiples risques tels le rebond pondéral, les troubles du comportement alimentaire, les carences nutritionnelles ou encore les conséquences psychosociales. À titre d'exemple, on estime que près de 80 à 95 % des personnes obèses soumises à un régime restrictif retourneront à leur poids initial, voire à un poids supérieur, à l'arrêt du régime. La communauté scientifique reconnaît désormais que la prescription de régimes peut être nocive en créant des frustrations, des troubles du comportement alimentaire, et un effet négatif sur le poids. Ainsi, la Haute autorité de santé recommande aux médecins de mettre en garde les patients contre les régimes successifs, à l'origine de fluctuations pondérales potentiellement dangereuses pour la santé.

Un nouveau type de prise en charge se dessine avec les modifications thérapeutiques du mode de vie dont les changements durables dans le temps en termes d'alimentation et d'activité physique constituent l'une des principales cibles. Induire le changement nécessite plusieurs conditions : la motivation pour le changement, une évaluation complète du mode de vie (notamment comportement alimentaire et activité physique), et la mise en place d'une stratégie soignant-soigné sur le changement. Cela peut paraître plus difficile qu'une prescription de type régime et/ou activité physique, mais est certainement bien plus profitable pour la personne soignée à long terme.

Les MTMV nécessitent une approche empathique centrée sur la personne, prenant en compte les stades de motivation au changement et fondée sur les principes de l'éducation thérapeutique, éléments qui seront détaillés au long de ce chapitre.

S. Métrat déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
A. Sultan n'a pas fourni de déclaration de lien d'intérêts.
A. Avignon déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Eli Lilly, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, Janssen, MSD, Novartis, Takeda, Boehringer et Astra-Zeneca.

RÉACTION INFLAMMATOIRE

Aspects biologiques et cliniques Conduite à tenir

Dr Sylvain Audia[1,2], Pr Bernard Bonnotte[1,2]
1. Service de médecine interne et immunologie clinique
2. INSERM U1098, bât. B3, centre hospitalo-universitaire du Bocage, 21079 Dijon Cedex, France
bernard.bonnotte@u-bourgogne.fr

objectifs

EXPLIQUER les principaux mécanismes et les manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire.
CONNAÎTRE les complications d'un syndrome inflammatoire prolongé.
ARGUMENTER les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire.

Définition et mécanismes de la réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est une réaction non spécifique de défense de l'organisme contre une agression d'origine exogène (infectieuse, physique, traumatique) ou endogène (immunologique). Dans la majorité des cas, la réaction inflammatoire est une réponse protectrice qui facilite l'élimination de l'agent pathogène et qui stimule la réparation des tissus lésés. Néanmoins, cette réponse inflammatoire peut avoir des effets délétères sur l'organisme en cas de réponse inadaptée (maladies auto-immunes) ou de réponse persistante. De nombreuses pathologies s'accompagnent de réaction inflammatoire, d'intensité variable : pathologies infectieuses, cancers, maladies auto-immunes, états d'hypersensibilité, maladies thromboemboliques, athérosclérose.

La réaction inflammatoire est responsable de phénomènes locaux, les 4 signes cardinaux (rougeur, douleur, tumeur, chaleur), mais peut aussi entraîner de multiples effets cliniques systémiques et biologiques. Les effets cliniques systémiques sont principalement dus à l'action des cytokines pro-inflammatoires, les interleukines 1 et 6 (IL-1, IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α). Ces cytokines sont sécrétées par les cellules immunitaires de la réponse immunitaire innée (polynucléaires neutrophiles, macrophages…) qui ont été stimulées par la détection d'un signal danger. La reconnaissance du signal danger se fait via des récepteurs exprimés par ces cellules, appelés PRR (*pattern recognition receptor*). Ils reconnaissent des signaux « danger » d'origine infectieuse, les PAMP (*pathogen associated molecular pattern*) ou endogènes, les DAMP (*danger associated molecular pattern*). Les cytokines sécrétées ont un effet pléiotrope responsable de signes cliniques variés : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre, troubles du sommeil, cachexie avec fonte musculaire et un syndrome inflammatoire.

Le marqueur biologique de la réaction inflammatoire : le syndrome inflammatoire

Le syndrome inflammatoire est le marqueur biologique de la réaction inflammatoire. Il est défini par l'augmentation des protéines de l'inflammation.

Protéines de l'inflammation (tableau 1)

Les protéines dont la concentration plasmatique est modifiée d'au moins 25 % en cas de réaction inflammatoire sont appelées protéines de l'inflammation. La plupart de ces protéines sont synthétisées par le foie sous l'influence de l'IL-6 et dans une moindre mesure de l'IL-1 et du TNF-α. À l'exception de la transferrine, de la préalbumine et de l'albumine dont les taux sériques diminuent, celui des autres protéines de l'inflammation augmente en cas de réaction inflammatoire. Dans certaines circonstances pathologiques, certaines protéines de l'inflammation sont consommées ou détruites, ce qui peut entraîner une « fausse normalité » du dosage sérique (**tableau 2**). Aussi, un syndrome inflammatoire est défini par l'élévation d'au moins deux protéines de l'inflammation ou de l'élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et d'une protéine de l'inflammation.

TABLEAU 1

Modifications du taux des principales protéines plasmatiques en cas de syndrome inflammatoire

Augmentation	Diminution
α1-antitrypsine α1-antichymotrypsine Orosomucoïde (α1-glycoprotéine acide) α2-macroglobuline Céruloplasmine Haptoglobine C3, C4 **Fibrinogène** Protéine sérique amyloïde A Ferritine Hepcidine **Procalcitonine** **Protéine C-réactive**	Albumine Transferrine Préalbumine

En gras, les protéines les plus utiles en pratique courante pour le diagnostic de syndrome inflammatoire.

Électrophorèse des protéines sériques

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) permet d'individualiser 5 fractions : l'albumine, les α1-, α2-, β- et γ-globulines. En cas de réaction inflammatoire, le protéinogramme montre une augmentation des pics des α1-globulines, comprenant l'orosomucoïde et l'α1-antichymotrypsine, des α2-globulines, incluant l'haptoglobine et la céruloplasmine, et une diminution de l'albumine. La CRP, qui migre en β, n'influence pas le protéinogramme compte tenu de ses faibles taux sériques (milligramme par litre), de même pour le fibrinogène, absent par définition du sérum. Les anomalies de l'électrophorèse des protéines sériques, dépendant des protéines de demi-vie longue, n'apparaissent donc que 2 à 4 jours après le début de la réaction inflammatoire.

Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation (VS) est le marqueur classique du syndrome inflammatoire. C'est un test simple qui consiste à mesurer la distance parcourue par les globules rouges formant des rouleaux hématiques sédimentant dans un tube spécifique. On admet comme valeur seuil l'âge/2 chez l'homme et (âge +10)/2 chez la femme. Ce test peu coûteux comparé aux autres marqueurs de l'inflammation tels la CRP et la PCT manque de sensibilité et de spécificité. En effet, toute élévation de la vitesse de sédimentation ne traduit pas un syndrome inflammatoire, puisque la vitesse de sédimentation est dépendante non seulement des taux des protéines de l'inflammation, mais aussi des autres protéines plasmatiques et des caractéristiques des globules rouges. Aussi, une élévation de la vitesse de sédimentation peut traduire un syndrome inflammatoire persistant (la CRP est alors augmentée), un syndrome inflammatoire en régression (la CRP est basse ou normale, le fibrinogène est élevé), ou non liée à une inflammation (CRP et fibrinogène normaux). Il faut alors rechercher une élévation monoclonale (gammapathie monoclonale de signification indéterminée, myélome multiple…) ou polyclonale des immunoglobulines (maladies auto-immunes, infections chroniques…) en réalisant une électrophorèse des protides sériques. De nombreuses autres causes peuvent augmenter la vitesse de sédimentation : l'âge, l'obésité, la grossesse, une hypercholestérolémie, l'insuffisance rénale, l'anémie. À l'inverse, une vitesse de sédimentation normale peut être observée au cours du syndrome inflammatoire en cas de cryoglobulinémie ou de coagulation intravasculaire disséminée. Une polyglobulie, les hémoglobinopathies, les hypofibrinogénémies abaissent également la vitesse de sédimentation. Actuellement, pour le diagnostic comme pour le suivi précoce du syndrome inflammatoire, la vitesse de sédimentation est remplacée par la CRP, beaucoup plus sensible et spécifique avec une cinétique beaucoup plus rapide.

Protéine C réactive

La CRP est une protéine de l'inflammation très sensible, appartenant à la famille des pentraxines, qui constitue un groupe de récepteurs de l'immunité innée impliquée dans la reconnaissance d'agents infectieux. La CRP est produite essentiellement par les hépatocytes sous l'action de l'IL-6. Sa demi-vie plasmatique est courte (19 h), une augmentation significative de sa concentration est observée

TABLEAU 2

Principaux facteurs susceptibles de modifier les taux sériques des protéines de l'inflammation

Protéines	Diminution	Élévation
CRP N < 5 mg/L		Peu élevée au cours du lupus en poussée
Ferritine ♀ : 20 < N < 200 µg/L ♂ : 30 < N < 300 µg/L	Saignement chronique	
Fibrinogène 2 < N< 4 g/L	Coagulation intravasculaire disséminée	Traitement par œstrogènes Grossesse
Haptoglobine 0,5 < N < 2,5 g/L	Hémolyse	Cholestase Insuffisance rénale Syndrome néphrotique
Toutes les protéines	Insuffisance hépatocellulaire	

6 heures après le début du processus inflammatoire, et le taux de CRP peut s'accroître jusqu'à 1 000 fois sa valeur de base (< 5 mg/L). Aussi, à l'heure actuelle, c'est le marqueur sérique le plus utile au clinicien pour confirmer et suivre un syndrome inflammatoire. Il n'existe pas de cause de non-augmentation de la CRP au cours d'une réaction inflammatoire. Au cours d'une poussée de maladie lupique, son élévation peut être faible, et d'autres marqueurs seront alors utiles (élévation du taux des anticorps antinucléaires, anti-ADN natif, consommation du complément). Le dosage de la CRP a donc un intérêt pour le dépistage des maladies organiques, pour le suivi de la réponse à un traitement anti-inflammatoire ou anti-infectieux.

Procalcitonine

Au cours du sepsis, sous l'action de plusieurs cytokines (TNF–α, IL-1β, IL-2, IL-6) et de dérivés bactériens, la procalcitonine est synthétisée par les cellules parenchymateuses du foie, des reins, des poumons et les adipocytes. La demi-vie de la procalcitonine est courte, de 20 à 24 heures. Sa valeur basale est inférieure à 0,1 µg/L. Ce marqueur a une bonne spécificité et sensibilité pour discriminer une infection bactérienne d'une autre cause de syndrome inflammatoire (infections virales, maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires…). Cependant, certaines infections bactériennes ne s'accompagnent pas toujours d'une élévation de la procalcitonine : infection localisée (appendicite non compliquée, abcès, arthrite), endocardites subaiguës, infections à germes intracellulaires, brucellose, tuberculose, borrélioses. À l'inverse, des faux positifs sont observés : cancers médullaires de la thyroïde, infections fongiques systémiques (Candida, aspergillose), infections à *Plasmodium falciparum*, durant les premiers jours de vie, lors de traumatismes, de chirurgie, lors de brûlures étendues, de coups de chaleur, au cours de l'insuffisance rénale sévère, d'une rhabdomyolyse, du choc cardiogénique et au cours de certaines maladies auto-immunes (maladie de Still, vascularites…). Aussi l'interprétation de la procalcitonine doit toujours être confrontée aux données de l'anamnèse et de l'examen clinique.

Autres marqueurs

1. Protéine sérique amyloïde A (SAA)

Du fait de sa demi-vie courte (24 h) et de sa grande variabilité du taux sérique (norme < 7 mg/L), la SAA pourrait être un bon marqueur du syndrome inflammatoire, aussi sensible que la CRP, mais les difficultés liées à son dosage font qu'elle est peu utilisée en pratique clinique, en dehors des syndromes inflammatoires chroniques : une des complications est l'amylose AA, liée à des dépôts de protéine amyloïde A dont la SAA est le précurseur.

2. Haptoglobine

Une élévation de l'haptoglobine de son taux de 3 à 8 fois est observée au cours du syndrome inflammatoire (normes : 0,5-2,5 g/L). Un taux bas d'haptoglobine est observé au cours de l'hémolyse aiguë ou chronique et au cours de l'insuffisance hépatocellulaire.

3. Fibrinogène

Le fibrinogène est un marqueur tardif de l'inflammation du fait de sa demi-vie de l'ordre de 4 à 6 jours (normes : 2-4 g/L). Son taux est abaissé au cours de l'insuffisance hépatocellulaire, des coagulations intravasculaires disséminées, des fibrinolyses primaires et des afibrinogénémies congénitales.

4. Ferritine

De nombreux états pathologiques sont responsables d'une hyperferritinémie en dehors du syndrome inflammatoire : hémochromatose génétique, cytolyse hépatique, intoxication alcoolique chronique, insuffisance rénale chronique, maladie de Still (parfois > 10 000 µg/L) et syndromes hémophagocytaires (> 10 000 µg/L). La ferritine est comprise entre 20-200 µg/L chez la femme et 30-300 µg/L chez l'homme.

5. Modifications de l'hémogramme au cours du syndrome inflammatoire

Un syndrome inflammatoire prolongé peut entraîner des modifications de l'hémogramme :
- une anémie (8-10 g/dL), normochrome, normo- ou faiblement microcytaire, arégénérative. L'origine de cette anémie est plurifactorielle : 1) inhibition de la production d'érythropoïétine par l'IFN-γ, le TNF-α et l'IL-1 ; 2) augmentation de la production hépatique d'hepcidine par l'IL-6. Cette protéine entraîne une protéolyse de la ferroportine, une protéine transmembranaire qui transporte le fer du cytoplasme vers le milieu extracellulaire. Ainsi, le fer est séquestré au sein des macrophages du système réticulo-endothélial et son absorption digestive est diminuée ;
- une thrombocytose (excédant rarement 1 million/mm^3) : l'IL-1β et l'IL-6 augmentent la synthèse hépatique de thrombopoïétine, principal facteur de croissance des mégacaryocytes ;
- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN) médiée par des agents exogènes bactériens et par les cytokines pro-inflammatoires. L'IL-1 stimule la sécrétion de GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), facteur de croissance médullaire des PNN, et l'IL-8, facteur chimiotactique des polynucléaires neutrophiles. Mais l'IL-1 favorise aussi l'adhésion des polynucléaires aux cellules endothéliales, entraînant alors une leucopénie.

Conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire

En pratique clinique, la découverte d'un syndrome inflammatoire est pathognomonique d'une pathologie organique. Deux situations peuvent être envisagées.

Patient avec cause évidente de syndrome inflammatoire

C'est le cas devant une affection se présentant de façon caractéristique, que cela soit une infection (pneumonie franche lobaire aiguë, pyélonéphrite…) ou une maladie de système, par exemple (artérite à cellules géantes). La CRP grâce à sa cinétique rapide permettra le suivi du syndrome inflammatoire et donc la guérison

de la maladie. Devant la ré-ascension du syndrome inflammatoire malgré un traitement étiologique bien conduit, il faudra alors rechercher une rechute, une pathologie associée ou une complication (formation d'un abcès, thrombose veineuse profonde, arthrite microcristalline…).

Patient sans cause évidente de syndrome inflammatoire

La démarche rejoint celle à adopter devant une fièvre prolongée (**v. item n° 186**). Il faut reprendre de façon minutieuse tous les antécédents médicaux, chirurgicaux, familiaux, les voyages récents, les vaccinations, les contacts avec des animaux, l'origine ethnique, la profession et les thérapeutiques. L'examen clinique doit être complet et minutieux, à la recherche de signes qui, bien que discrets, peuvent constituer des « indices diagnostiques potentiels », qui orienteront la réalisation d'examens biologiques, d'imagerie ou une biopsie qui mèneront au diagnostic (**tableau 3**).

TABLEAU 3

Hiérarchisation des examens complémentaires en l'absence d'étiologie évidente au syndrome inflammatoire

Examens complémentaires de première intention
CRP, vitesse de sédimentation, procalcitonine, fibrinogène, ferritine, haptoglobine
Numération formule sanguine et frottis sanguin
Ionogramme, urée, créatininémie, calcémie, phosphorémie
Bilan de coagulation (taux de prothrombine, temps de céphaline activée)
Bilan hépatique
Electrophorèse des protéines sériques
LDH, CK, aldolase
Hémocultures, examen cytobactériologique des urines
Sérologies : hépatite B, hépatite C, VIH, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, *Borrelia*, légionnelle, mycoplasme, *Chlamydia, Yersinia*, syphilis, toxoplasmose
Bilan immunologique : anticorps antinucléaires, anticytoplasme des polynucléaires, antiphospholipides, antithyroïdiens, facteur rhumatoïde, CH50, C3, C4, cryoglobulinémie
Enzyme de conversion de l'angiotensine
Protéinurie des 24 heures
Bilan radiologique : radiographie pulmonaire, scanner des sinus, dentascan, échographie abdominale, échographie cardiaque
Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
Examens de seconde intention
Biopsie d'artère temporale chez le sujet de plus de 55 ans
Mammographie, coloscopie, gastroscopie, examen ORL
Ponction-biopsie osseuse, médullogramme (+ caryotype), tomographie par émission de positons

Causes du syndrome inflammatoire

Infections

La recherche d'une infection doit être systématique. Elle représente la moitié des syndromes inflammatoires. Toute manœuvre invasive récente doit faire rechercher une complication iatrogène, la présence d'un corps étranger, une infection ou une thrombose de cathéter, par exemple. De même, la présence de tout matériel prothétique doit faire évoquer de principe une greffe infectieuse. Une endocardite peut être masquée par un traitement antibiotique préalable ou un traitement anti-inflammatoire. De plus, certains germes à croissance lente, parmi lesquels *Abiotrophia* spp (ancien streptocoque déficient), les bactéries du groupe HACEK (*Hæmophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Capnocytophaga canimorsus, Eikenella corrodens, Kingella kingæ*) ou les levures sont difficiles à mettre en évidence. Les sérologies sont une aide au diagnostic pour les maladies à germes intracellulaires (légionellose, rickettsiose, brucellose, yersiniose, infections à Chlamydia…), la syphilis, les affections virales (hépatites B, C, VIH, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr) et les parasitoses (anguillulose...). Des foyers infectieux profonds (pleuro-pulmonaires, hépatiques, sinusiens, dentaires, diverticulaires, gynécologiques, osseux, urinaires et prostatiques) peuvent être parfois difficiles à identifier quand il n'existe ni signe clinique en faveur ni orientation biologique. Leur recherche clinique doit être complétée par des examens d'imagerie. Une tuberculose doit être systématiquement évoquée.

Cancers

Les cancers à évoquer en l'absence de point d'appel évident sont principalement les hémopathies, et plus particulièrement les lymphomes. La recherche d'un cancer solide est orientée par les facteurs de risque personnels et familiaux, qui guident le choix des examens endoscopiques et d'imagerie. Néanmoins, en l'absence d'altération de l'état général, de fébricule ou de signes cliniques d'appel, il est très rare qu'un syndrome inflammatoire isolé permette la découverte d'une tumeur solide. En l'absence d'éléments d'orientation, la réalisation d'une tomographie par émission de positons (TEP) couplée à un scanner peut être utile, permettant de détecter des adénopathies actives ou une tumeur. Cependant, la tomographie par émission de positons n'est pas très sensible pour détecter les tumeurs digestives, et l'endoscopie digestive reste l'examen de référence. Les lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens peuvent être parfois de diagnostic difficile, et le recours à une biopsie médullaire et à un immunophénotypage lymphocytaire sanguin peut être utile même en l'absence de syndrome tumoral. Des myélodysplasies peuvent se révéler par un syndrome inflammatoire parfois isolé, parfois accompagné de manifestations cliniques à type de vascularite ou de polyarthrite.

Plusieurs types de tumeurs rares peuvent sécréter de l'IL-6 (cancer du rein, maladie de Castleman, carcinome thymique…) entraînant ainsi un syndrome inflammatoire.



POINTS FORTS À RETENIR

- Le syndrome inflammatoire est un marqueur biologique défini par l'augmentation de protéines de l'inflammation due à l'action de l'IL-1, l'IL-6 et du TNF-α sur les hépatocytes.
- Parmi toutes les protéines de l'inflammation, la protéine C réactive est le meilleur marqueur du syndrome inflammatoire en raison de sa courte demi-vie et de l'augmentation importante de son taux.
- La découverte d'un syndrome inflammatoire affirme le caractère organique de la pathologie causale sans pour autant être spécifique d'une étiologie particulière. Les principales étiologies sont les maladies infectieuses, les maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires et les cancers.
- Dans la plupart des cas, un diagnostic étiologique est rapidement posé, qu'il s'agisse d'une infection ou d'une maladie inflammatoire en poussée, et le syndrome inflammatoire va être utilisé pour le suivi de l'efficacité thérapeutique.
- La prise en charge diagnostique des patients présentant un syndrome inflammatoire sans cause évidente doit faire discuter méthodiquement le type et l'ordre des investigations complémentaires. Même si aucune étiologie n'est mise en évidence, un traitement symptomatique du syndrome inflammatoire doit être discuté pour éviter les complications du syndrome inflammatoire chronique, notamment l'amylose AA et la cachexie.

Maladies systémiques

Les maladies systémiques s'accompagnent généralement d'un syndrome inflammatoire qui est cependant rarement isolé. L'interrogatoire et l'examen clinique permettent de collecter des signes qui orientent vers une pathologie précise et la réalisation d'examens secondaires discriminants. Les causes possibles regroupent les vascularites, les rhumatismes inflammatoires, les connectivites et les granulomatoses. Le diagnostic est rarement évoqué devant un syndrome inflammatoire isolé, bien qu'au cours des formes débutantes un diagnostic précis soit parfois difficile.

Après 55 ans, un syndrome inflammatoire isolé doit conduire à la réalisation d'une biopsie d'artère temporale même si l'interrogatoire et l'examen clinique ne retrouvent pas de signe caractéristique d'artérite à cellules géantes (maladie de Horton).

L'élévation préférentielle de certaines protéines au cours du syndrome inflammatoire permet parfois une orientation diagnostique. En effet, les taux de ferritine les plus élevés, quelquefois à plus de 10 000 ng/mL, sont observés lors de la maladie de Still et du syndrome d'activation macrophagique (syndrome hémophagocytaire).

Pathologies vasculaires

La présentation clinique des thromboses veineuses est polymorphe et parfois asymptomatique. Le diagnostic doit être évoqué devant un syndrome inflammatoire inexpliqué, dont l'intensité est généralement proportionnelle à l'étendue de la thrombose.

L'infarctus du myocarde et les anévrismes de l'aorte s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire mais souvent d'intensité modérée.

Autres

Les syndromes auto-inflammatoires constituent un groupe de pathologies très rares liées à diverses mutations génétiques et caractérisées par la survenue de fièvres récurrentes associées à un syndrome inflammatoire, cela en l'absence d'agents pathogènes. Ces anomalies sont liées à une dysrégulation de l'immunité innée avec production accrue d'IL-1β et de TNF-α responsables du processus inflammatoire. Chez l'adulte, les présentations cliniques associent manifestations articulaires et, selon la pathologie considérée, inflammation des séreuses et pseudo-érysipèle au cours de la maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale (mutation du gène *MEFV* codant pour la pyrine), adénopathies cervicales et hépatosplénomégalie pour le syndrome hyper-IgD (mutation de la mévalonate kinase), œdème péri-orbitaire et pseudo-cellulites au cours du TRAPS (*TNF receptor associated periodic syndrome*), urticaire et surdité du syndrome de Muckle-Wells. L'histoire familiale, l'origine ethnique et les manifestations cliniques permettent en général d'orienter les recherches génétiques qui permettront d'aboutir au diagnostic.

La fibrose rétropéritonéale (fibrose péri-aortique et péri-iliaque), affection idiopathique ou secondaire à des médicaments, tumeurs, infections ou traumatismes, est responsable d'un syndrome inflammatoire important. La fibrose peut entraîner une compression extrinsèque des uretères réalisant un tableau de pseudo-colique néphrétique ou une insuffisance rénale obstructive lorsque l'atteinte est bilatérale.

Une cause médicamenteuse doit être évoquée devant un syndrome inflammatoire sans étiologie retrouvée. Généralement, il existe des signes d'orientation comme une fièvre, une éruption cutanée, une hyperéosinophilie.

Complications

Le risque de thrombose veineuse profonde est multiplié par 4 lorsqu'il existe une élévation du fibrinogène au-dessus de 5 g/L.

Une cachexie peut compliquer les syndromes inflammatoires prolongés. Elle se définit par une altération profonde de l'état général associée à une perte musculaire importante. Sous la dépendance des cytokines pro-inflammatoires, notamment le

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

Cet item ne peut pas faire l'objet à lui seul d'un cas clinique ECN. En revanche, ce thème est très transversal et peut être intégré notamment dans des cas cliniques de maladies infectieuses, de maladies auto-immunes, de cancérologie ou dans des questions type QRM. Aussi il faudra :

- savoir interpréter les anomalies biologiques avant de conclure à un syndrome inflammatoire. Bien penser à doser 2 protéines de l'inflammation ;
- connaître les circonstances de normalité de certaines protéines de l'inflammation en cas de syndrome inflammatoire : haptoglobine et hémolyse, ferritinémie et carence martiale, fibrinogène et CIVD ;
- penser à demander une électrophorèse des protéines sériques avant de conclure à un syndrome inflammatoire devant une vitesse de sédimentation élevée (recherche d'une élévation mono- ou polyclonale des gammaglobulines) ;
- connaître les caractéristiques d'une anémie dans un contexte inflammatoire (anémie normochrome, normo- ou faiblement microcytaire et arégénérative) ;
- savoir utiliser le syndrome inflammatoire comme suivi de l'efficacité du traitement comme les dosages de la CRP chez un patient traité pour une artérite à cellules géantes (maladie de Horton), par exemple ;
- savoir que la demi-vie des protéines de l'inflammation est différente avec notamment des protéines à demi-vie courte (CRP, PCT) et à demi-vie longue comme le fibrinogène ;
- savoir que l'albumine est une protéine dont le taux baisse au cours des syndromes inflammatoires contrairement à la majorité des autres protéines de l'inflammation ;
- penser à rechercher une amylose AA chez un patient qui présente un syndrome inflammatoire chronique ;
- connaître les causes de syndrome inflammatoire : infections, cancers, maladies auto-immunes ou vascularites comme l'artérite à cellules géantes (maladie de Horton) et les syndromes auto-inflammatoires ;
- savoir que la procalcitonine est un marqueur d'infection bactérienne mais qu'il existe des faux positifs et faux négatifs.

TNF-α, initialement nommé cachectine, des altérations métaboliques des protides, lipides et glucides se produisent. L'hypercatabolisme apparaît comme le mécanisme principal de la perte de poids. Peuvent s'y associer des phénomènes d'anorexie, des altérations gastro-intestinales (altération de la motricité digestive, diminution de la perfusion sanguine) qui favorisent la malnutrition.

L'amylose de type AA est une complication rare des syndromes inflammatoires chroniques (syndromes auto-inflammatoires, rhumatismes et entéropathies inflammatoires, suppuration chronique, cancers) liée aux dépôts systémiques de protéine sérique amyloïde. La survie à long terme dépend de la pathologie sous-jacente et de la capacité à normaliser les taux de SAA. L'insuffisance cardiaque et surtout l'insuffisance rénale constituent les principales causes de mortalité. Le traitement repose donc surtout sur celui de la cause.

Traitements

Le traitement reste évidemment celui de la cause du syndrome inflammatoire. Rarement se pose cependant le problème de l'indication d'un traitement d'épreuve en cas de profonde altération de l'état général lorsque aucune étiologie n'est retrouvée après réalisation d'examens complémentaires exhaustifs. Cette situation doit rester exceptionnelle.

La première crainte étant une infection non diagnostiquée, une antibiothérapie probabiliste, de large spectre, couvrant notamment les germes intracellulaires sera utilisée. Sa durée sera adaptée à l'évolution clinique et biologique.

Enfin, devant l'hypothèse d'une maladie inflammatoire non précisée, la mise en route d'une corticothérapie peut être proposée. Elle ne se fera qu'après avoir éliminé une pathologie infectieuse. La posologie proposée n'est alors pas codifiée, mais doit être suffisante pour permettre le contrôle de la pathologie inflammatoire. Avec une meilleure compréhension et un meilleur diagnostic des syndromes auto-inflammatoires, cette situation doit être de moins en moins fréquente.

Conclusion

L'élévation des protéines de l'inflammation définit le syndrome inflammatoire. La recherche de la cause du syndrome inflammatoire doit être adaptée en fonction du tableau clinique et biologique. Les causes principales sont les infections, les cancers et les maladies systémiques. Malgré l'utilisation récente de nouveaux marqueurs biologiques, aucun n'est pathognomonique d'une étiologie donnée. Le traitement du syndrome inflammatoire repose sur celui de sa cause, l'instauration d'un traitement empirique doit rester exceptionnelle et ne sera débutée que chez un patient présentant une profonde altération de l'état général après un bilan exhaustif négatif. Le suivi est important lorsque le syndrome inflammatoire isolé reste inexpliqué : il peut régresser spontanément, traduisant généralement un processus infectieux transitoire, tandis que l'apparition de signes cliniques permettra de poser un diagnostic de maladie inflammatoire ou de cancer notamment.•

S. Audia déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Amgen, GSK, Actelion, LBF et Janssen. B. Bonnotte déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour l'entreprise Pfizer et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Amgen, GSK, Actelion, LBF, Shire et MSD.

TROUBLES COGNITIFS DU SUJET ÂGÉ

(*v.* item 106)

Dr Karl Mondon, Dr Émilie Beaufils, Pr Caroline Hommet
Médecine interne gériatrique et Centre mémoire ressources recherche (CMRR) de la région Centre,
hôpital Bretonneau, 37044 Tours Cedex, France
caroline.hommet@univ-tours.fr



objectifs

Orientation diagnostique devant des troubles cognitifs du sujet âgé et principales causes.

La plainte mnésique est fréquente chez le sujet âgé (1 sujet sur 2 après 50 ans et 2 sujets sur 3 après 70 ans). Même si toute plainte mnésique n'est pas synonyme de maladie d'Alzheimer, elle se doit d'être prise en compte. Le médecin généraliste reste le référent de première ligne. Deux questions vont se poser : existe-il un syndrome démentiel ? Si oui, s'agit-il d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée ? Si le patient ne répond pas au critère de syndrome démentiel, s'agit-il d'une maladie d'Alzheimer au stade débutant ou d'une autre cause (neurodégénérative, toxique, métabolique) ?

Circonstances d'évaluation de troubles cognitifs

Les troubles cognitifs s'installent dans la majorité des cas de manière insidieuse et peuvent ne pas être repérés par l'entourage. Ils sont parfois repérés dans le cadre d'une évaluation gériatrique standardisée ou à l'occasion d'une aggravation « brutale » des difficultés, sous la forme d'un syndrome confusionnel, dans un contexte d'intervention chirurgicale, d'une hospitalisation pour une pathologie intercurrente (pneumopathie, ischémie myocardique) ou d'une rupture dans l'environnement habituel (hospitalisation ou décès du conjoint, déménagement). Il est donc important de réévaluer systématiquement les fonctions cognitives à distance d'un épisode confusionnel pour ne pas méconnaître l'existence de troubles cognitifs sous-jacents.

Pourquoi évaluer ?

Un enjeu important est de pouvoir distinguer les troubles de mémoire caractéristiques du vieillissement normal de ceux associés au vieillissement pathologique et en particulier à la maladie d'Alzheimer. Même quand il est porté, le diagnostic l'est souvent avec retard à un stade de démence parfois avancé, ce qui retarde de manière préjudiciable la prise en charge médicale et médicosociale des patients et alourdit la charge des familles. S'il n'est pas question de « dépistage » systématique de la maladie d'Alzheimer, le diagnostic précoce doit être encouragé. En effet, si la maladie d'Alzheimer demeure une maladie que l'on ne guérit pas, des soins sont apportés, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches. Plus tôt le diagnostic est établi, plus tôt le patient est inscrit dans une filière de prise en charge. La médicalisation des patients permet d'évaluer les problèmes spécifiques posés par la maladie, les capacités de l'entourage à y faire face, les besoins et les aides à apporter tant au patient qu'à son entourage. Il est nécessaire de repérer les situations à risque pour tenter de prévenir certaines complications (accidents domestiques, erreurs dans les prises médicamenteuses, malversation financière…).

Repérage des troubles cognitifs : le rôle central du médecin traitant

Le médecin traitant occupe une place centrale dans le repérage des troubles cognitifs et l'appréciation de leur retentissement. Les symptômes d'appel peuvent être une plainte exprimée par le patient lui-même, l'observation par son entourage d'un déclin cognitif, l'apparition de difficultés comportementales ou d'une perte d'autonomie (gestion du quotidien), l'existence d'une affection médicale susceptible de s'associer à un déclin cognitif (importance des facteurs de risque cardiovasculaires, maladie de Parkinson, survenue d'un syndrome confusionnel…). Le repérage repose sur un interrogatoire attentif du patient et de ses proches. Il s'intéressera particulièrement

à évaluer les antécédents du sujet, les pathologies actives et leurs traitements (en particulier psychotropes et molécules à action anticholinergique), le mode d'installation et l'ancienneté des troubles, les champs cognitifs atteints (mémoire, langage, praxies, gnosies, comportement…), leur retentissement sur l'autonomie du sujet, le repérage de risques immédiats (gestion des prises médicamenteuses, démarchages à domicile…). Une attention particulière est portée au mode de vie du sujet, à son réseau familial, relationnel et d'aides. Il s'associera à un examen médical général. L'examen somatique précise l'état nutritionnel (poids, indice de masse corporelle, *mini nutritional assessment* [MNA]), la fonction cardiopulmonaire et est complété par un examen neurologique.

Différents outils de repérage simples sont à la disposition du médecin traitant afin d'objectiver les déficits cognitifs, et nous citons les plus usités. L'interprétation de chacun d'eux doit tenir compte du niveau éducationnel du patient, de sa langue maternelle, de ses déficits neurosensoriels, de son niveau de vigilance, du contexte de passation.

L'efficience cognitive globale est généralement évaluée au moyen du *mini mental state* (MMS version GRECO). Cet outil est de passation simple et rapide (moins de 10 minutes). Un score inférieur à 24/30 est toujours pathologique, mais des scores supérieurs peuvent l'être chez des patients de haut niveau éducationnel. Il n'est spécifique d'aucune cause mais permet de suspecter ou de rendre compte de la cinétique d'un déclin cognitif (passations réitérées).

Le test des 5 mots est de passation rapide (3 minutes) et permet d'évoquer le caractère organique d'une plainte de mémoire (score < 10), par opposition aux oublis bénins liés à l'âge (score = 10). Il consiste en l'apprentissage d'une liste de 5 mots à restituer après 3 à 5 minutes, aidé ou non d'indices sémantiques.

Le test de l'horloge explore les capacités visuospatiales et exécutives : il consiste à demander au sujet de disposer les chiffres du cadran d'une horloge, puis à y placer les aiguilles pour indiquer une heure donnée.

Les fonctions exécutives peuvent être évaluées par l'utilisation de la batterie rapide d'évaluation frontale (BREF). Les fonctions langagières seront évaluées en situation conversationnelle (compréhension, expression), en dénomination orale (le sujet doit nommer des images qui lui sont présentées, batterie rapide de dénomination [BARD]). L'évaluation fonctionnelle est réalisée à l'aide d'échelles validées (ADL et *instrumental activities of daily living* [IADL]) et permet d'adapter les aides au quotidien. Un trouble de l'humeur doit être recherché.

Le bilan biologique comprend (référentiel HAS 2011) : hémogramme, CRP, natrémie, calcémie, glycémie, albuminémie et créatininémie (et calcul de la clairance). Les dosages de vitamine B_{12}, folates, le bilan hépatique (transaminases, gamma GT), la sérologie syphilitique, et la sérologie VIH ou de la maladie de Lyme sont prescrits en fonction du contexte clinique.

Une imagerie cérébrale est réalisée devant tout trouble cognitif confirmé et de découverte récente. L'examen de choix est l'IRM cérébrale, qui permet des coupes dans les 3 plans de l'espace, avec des séquences T1,T2,T2* et FLAIR et des coupes coronales permettant de visualiser l'hippocampe. Si l'IRM est contre-indiquée (pacemaker, claustrophobie, valves cardiaques ferromagnétiques), une tomodensitométrie cérébrale est réalisée. L'imagerie permet avant tout d'identifier un hématome sous-dural, une tumeur cérébrale, une hydrocéphalie à pression normale, justifiant une prise en charge spécifique, mais aussi en évidence des lésions vasculaires de topographie sous-corticale ou corticale. Enfin, l'IRM permet de visualiser les hippocampes (structures impliquées dans les circuits mnésiques et situées à la face interne des lobes temporaux).

À l'issue de cette évaluation initiale, le médecin traitant peut orienter le patient vers une consultation spécialisée (neurologue, psychiatre ou gériatre, « consultation mémoire de proximité »).

Le bilan neuropsychologique et/ou orthophonique, réalisé respectivement par un psychologue et un orthophoniste formés à la neuropsychologie, permettra d'évaluer tous les domaines de la cognition : orientation temporo-spatiale, mémoire, langage, praxies (gestes), gnosies (identification visuelle p. ex.), fonctions visuo-spatiales et fonctions exécutives. L'objectif est d'identifier les altérations mais aussi les domaines conservés, afin de guider la prise en charge. Cette évaluation n'a d'intérêt qu'à distance d'un épisode médical aigu et en dehors de tout syndrome confusionnel. Le bilan neuropsychologique repose sur l'utilisation de tests standardisés.

Causes de troubles cognitifs du sujet âgé

Toute la difficulté, face à des troubles cognitifs du sujet âgé, est de faire la différence entre le vieillissement cognitif « physiologique » et l'entrée dans la pathologie. Le vieillissement s'accompagne d'une baisse des performances cognitives : réduction de la mémoire de travail (mémoire immédiate impliquée dans la manipulation des informations), réduction de la vitesse de traitement de l'information, altérations des fonctions exécutives, en particulier l'inhibition et la flexibilité mentale. Les fonctions langagières se maintiennent globalement normales.

Maladie d'Alzheimer

Les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer les plus utilisés dans la littérature reposent sur des critères cliniques issus de la NINCDS-ADRDA publiés en 1984 et révisés en 2011, pour y faire figurer les avancées récentes en termes de diagnostic précoce et de mise en évidence du processus pathologique sous-jacent (biomarqueurs). Cette classification de référence exige la présence d'un syndrome démentiel (atteinte de la mémoire et d'au moins une autre fonction cognitive, conduisant à une perte d'autonomie) pour établir le diagnostic de maladie d'Alzheimer, auquel s'ajoutent des éléments cliniques d'orientation plus spécifique à l'étiologie. Au plan anatomopathologique, la maladie d'Alzheimer associe deux types de lésions : les plaques amyloïdes (agrégats extraneuronaux de peptide Aβ) et la dégénérescence neurofibrillaire (dépôts intraneuronaux composés de protéine tau hyperphosphorylée).

Troubles cognitifs du sujet âgé

POINTS FORTS À RETENIR



- Troubles cognitifs du sujet âgé
- Un syndrome confusionnel doit conduire une évaluation cognitive à distance, afin de ne pas méconnaître une maladie neurodégénérative ou vasculaire sous-jacente.
- La démence n'est pas une maladie en soi mais un syndrome qui doit conduire à des investigations pour en préciser la cause.
- La recherche d'une cause médicamenteuse aux troubles cognitifs du sujet âgé doit être systématique.
- Un trouble cognitif avéré conduit à des investigations complémentaires : bilan cognitif, imagerie cérébrale, biologie.
- L'absence de traitement étiologique de la maladie d'Alzheimer ne dispense pas d'une prise en charge adaptée du patient et de son aidant principal.

Le symptôme révélant habituellement la maladie d'Alzheimer est le trouble de la mémoire épisodique : le patient oublie des informations récentes (oubli à mesure). Après le syndrome amnésique, d'autres domaines cognitifs vont être touchés, réalisant alors le classique syndrome aphaso-apraxo-agnosique. Le trouble du langage (syndrome aphasique) se caractérise par un trouble de la dénomination (anomie), l'utilisation de termes génériques (« truc », « machin »), l'existence de paraphasies (mot pour un autre), des troubles de la compréhension orale et écrite et de la lecture (alexie). Les difficultés praxiques sont souvent tardives : difficultés à utiliser des objets usuels voire, à un stade avancé, apraxie de l'habillage. L'agnosie visuelle se manifeste par des difficultés d'identification d'objets, de figures emmêlées, voire de formes simples, de reconnaissance des visages (prosopagnosie) ou des couleurs. L'anosognosie est fréquente (méconnaissance du caractère pathologique de son déficit). Les fonctions exécutives (planification, inhibition, mémoire de travail, flexibilité…) sont altérées.

L'évolution se fait vers l'aggravation progressive des déficits dans tous les domaines cognitifs, ce qui retentit sur les activités de vie quotidienne et l'autonomie du patient.

S'associent des troubles psychocomportementaux (symptômes psychologiques et comportementaux des démences [SPCD]) : apathie, agitation, agressivité, déambulations… Des hallucinations en général visuelles peuvent s'observer au stade modérément sévère à sévère de la maladie. Les fonctions motrices sont longtemps préservées, et ce n'est qu'au stade sévère de la maladie que les troubles moteurs peuvent confiner le patient à un état grabataire.

Le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer repose sur l'association de symptômes cliniques et de lésions neuropathologiques. L'évaluation clinique inclut la réalisation d'un bilan neuropsychologique visant à préciser la nature et la sévérité des troubles cognitifs. L'IRM encéphalique est l'examen de choix pour mettre en évidence une atrophie hippocampique corrélée à la sévérité de la maladie. La scintigraphie cérébrale de perfusion (SPECT) permet d'observer des défects de fixation du radiotraceur dont la topographie peut renvoyer à la maladie d'Alzheimer (cortex cingulaire postérieur, régions temporales internes et carrefours pariéto-occipitaux). Le dosage de biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (protéines tau, phospho-tau, amyloïde, en particulier le peptide Aβ 1-42) permet d'obtenir des chiffres de sensibilité/spécificité de l'ordre de 90 % pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. La recherche d'une cause génétique n'a pas sa place chez le sujet âgé.

À côté de la forme classique amnésique de la maladie d'Alzheimer, certains tableaux cliniques atypiques sont rattachés à la maladie d'Alzheimer : aphasie progressive de forme logopénique, atrophie corticale postérieure (syndrome de Benson) et forme frontale.

Le traitement de la maladie d'Alzheimer repose sur l'association d'une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse. Au plan pharmacologique, on ne dispose pour l'heure que de traitements symptomatiques : inhibiteurs de l'acétylcholine estérase si MMS supérieur à 10 ; mémantine si MMS compris entre 3 et 19. Un électrocardiogramme (ECG) est recommandé avant la prescription d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, en particulier en cas d'antécédents cardiaques, bradycardie ou chez un sujet recevant un traitement bradycardisant (bêtabloquants p. ex.). L'introduction est progressive, et une consultation de suivi à 1 mois réalisée par le médecin généraliste permet d'évaluer la tolérance et l'observance. Une amélioration légère de l'efficience globale est montrée dans les essais cliniques. Les mesures non médicamenteuses comprennent une prise en charge psychologique et/ou psychiatrique, orthophonique, kinésithérapique, ergothérapique ou de psychomotricité. La prise en charge et le soutien des aidants sont également recommandés. Au stade des troubles psychocomportementaux de la maladie, après avoir vérifié l'absence de cause organique (rétention urinaire, fécalome, douleur…) et en cas d'échec des mesures non médicamenteuses, l'usage des psychotropes peut s'avérer nécessaire. Leur utilisation se doit d'être prudente, limitée dans le temps et réévaluée quotidiennement.

Démences fronto-temporales

Historiquement, le terme de démence frontotemporale désignait des situations cliniques associant une modification acquise du comportement associée à des troubles du langage. L'examen nécropsique retrouvait le plus souvent une atrophie élective des régions frontales et temporales, associée le plus souvent à des lésions anatomopathologiques type corps de Pick et neurones ballonisés. Les progrès histochimique et génétique ont conduit à mettre en évidence une grande hétérogénéité du cadre étiologique

regroupé sous le terme de dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT). La prédominance de l'atteinte lésionnelle dans certaines régions du cortex préfrontal et/ou temporal rend compte de formes cliniques très différentes.

Le variant frontal se caractérise par la survenue d'une modification comportementale acquise, le plus souvent décrite par l'entourage et dominée soit par une désinhibition, soit par un syndrome apathique progressif. Le syndrome frontal est rapidement complet associant une perte des convenances sociales, un émoussement affectif et émotionnel, une libération des réflexes archaïques (grasping, sucking…), des comportements d'imitation, d'utilisation, des persévérations, une boulimie alimentaire, avec une orientation fréquente vers les aliments sucrés, des troubles exécutifs. Un trouble du langage (trouble de la dénomination) est fréquemment associé. Au moins au début, l'imagerie anatomique ou métabolique retrouve un dysfonctionnement prédominant dans les régions frontales plutôt droites.

Le variant aphasique type aphasie progressive primaire de forme agrammatique se caractérise par l'installation progressive d'un syndrome aphasique type Broca isolé en début de maladie. Les autres fonctions cognitives sont initialement préservées, autorisant une autonomie remarquablement épargnée du patient en comparaison avec la sévérité du trouble du langage. Avec l'évolution, un syndrome préfrontal cognitif et comportemental s'installe. Au moins au début, l'imagerie anatomique ou métabolique retrouve un dysfonctionnement prédominant dans les régions frontales gauches.

Le variant aphasique type aphasie asémantique (ou « démence sémantique ») se caractérise par l'installation progressive de difficultés langagières en lien avec une perte du sens des mots : le patient n'arrive plus à décrire les mots auparavant connus qui ne font plus sens. Le retentissement sur la compréhension est rapidement sévère. Au moins au début, l'imagerie anatomique ou métabolique retrouve un dysfonctionnement prédominant dans les régions temporales externes gauches.

Le variant temporal droit se caractérise par des troubles de l'orientation topographique et de la reconnaissance des visages (prosopagnosie).

L'âge de début des démences fronto-temporales est plus précoce que la maladie d'Alzheimer (6e décade) mais des formes tardives existent. La fréquence des formes familiales est élevée (30 à 40 %) justifiant une enquête familiale attentive. La démence fronto-temporale peut être associée à d'autres affections neurodégénératives : dégénérescence cortico-basale, sclérose latérale amyotrophique, syndrome parkinsonien. Il n'existe aucun traitement spécifique de cette pathologie, et les traitements demeurent empiriques et symptomatiques.

Maladie à corps de Lewy diffus

La maladie à corps de Lewy diffus est la deuxième cause de démence d'origine neurodégénérative, après la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic clinique repose sur les critères consensuels de McKeith (2005). Elle se caractérise par l'installation progressive de troubles cognitifs dominés par l'importance de déficits visuo-spatiaux. L'association variable d'un syndrome parkinsonien, de fluctuations et d'hallucinations est évocatrice. Le syndrome parkinsonien n'est pas différent de celui observé dans une maladie de Parkinson idiopathique, et la sensibilité au traitement dopaminergique est variable. Les fluctuations sont observées d'un jour à l'autre, parfois au sein de la même journée, et se caractérisent par l'alternance de périodes de relative efficience cognitive et de périodes de somnolence. Les hallucinations visuelles sont en général des animaux ou des personnages, souvent de petite taille ; elles ont la caractéristique d'être souvent vécues comme bienveillantes et dont le patient s'accommode relativement bien. Le diagnostic est clinique. La réalisation d'une scintigraphie du transporteur de la dopamine (ioflupane ou DAT-scan) a une indication en cas de doute diagnostique avec une maladie d'Alzheimer. Le traitement pharmacologique repose sur l'association de lévodopa à faibles doses (risque de majoration des éléments hallucinatoires) et de rivastigmine. Les hallucinations peuvent être sensiblement améliorées par de faibles doses de clozapine (6,25 à 25 mg/j) en surveillant le risque d'agranulocytose et de dégradation mnésique (effet anticholinergique). À l'exception de la clozapine, tous les neuroleptiques sont formellement contre-indiqués dans cette pathologie. La kinésithérapie est indiquée pour les difficultés motrices.

Troubles cognitifs d'origine vasculaire

La démence vasculaire est considérée comme la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. Le concept de démence vasculaire a évolué ces dernières années. Elle a été initialement définie comme une démence associée à une maladie cérébro-vasculaire (clinique et imagerie), avec une relation temporelle entre les deux et une détérioration cognitive brutale, ou un profil en marches d'escalier. Une révision du concept de démence vasculaire a introduit le terme de « déficit cognitif vasculaire » qui fait référence à tout déficit cognitif secondaire à une atteinte vasculaire cérébrale, de la forme la plus légère (« *mild cognitive impairment* » vasculaire) à la forme sévère (démence). Ainsi on distingue la démence post-AVC, les démences vasculaires par infarctus multiples, les démences vasculaires sous-corticales, la démence par infarctus stratégique (par exemple l'infarctus bithalamique), la démence de cause hémorragique, la démence par hypoperfusion, les artériopathies spécifiques, et la leucoaraiose ; les troubles cognitifs vasculaires sans démence (« MCI vasculaire ») et les démences mixtes. L'angiopathie amyloïde, dans sa forme sporadique, est fréquente chez les sujets âgés et est associée à une démence dans 10 à 30 % des cas. Il s'agit d'une maladie des petites artères liée à des dépôts amyloïdes Aβ au niveau des parois artérielles (vaisseaux corticaux et leptoméningés). Il en résulte des hémorragies corticales lobaires ou des microsaignements multiples. Le diagnostic peut être évoqué grâce à l'IRM 3T (microsaignements corticaux dans les séquences en écho de gradient T2*).

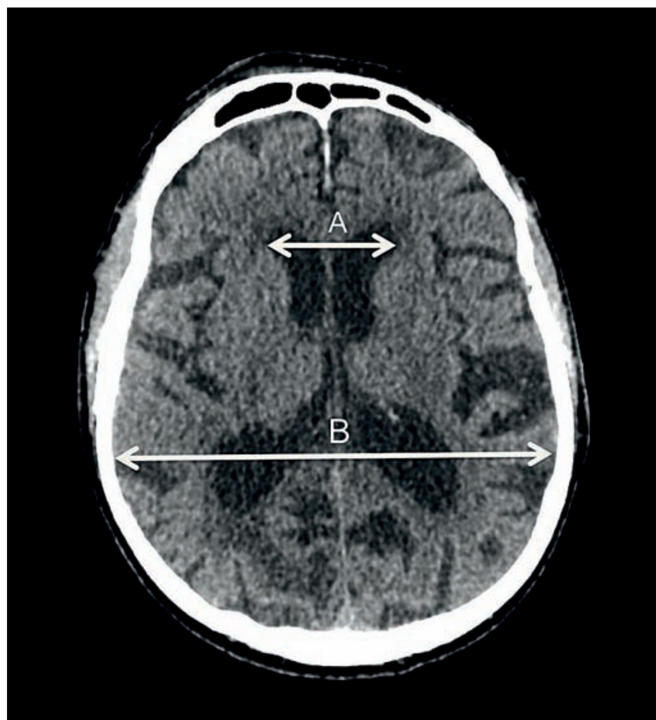


FIGURE **Index d'Evans.** Un rapport B/A > 0,3 doit faire évoquer une hydrocéphalie à pression normale.

Hydrocéphalie à pression normale

L'hydrocéphalie à pression normale (HPN), également appelée hydrocéphalie chronique de l'adulte, est caractérisée par une augmentation des compartiments liquidiens du cerveau sans augmentation de la pression intracrânienne. Elle affecte le plus souvent des sujets de plus de 65 ans, et associe de façon variable des troubles de la marche, des troubles cognitifs et des troubles urinaires (triade d'Hakim et Adams). Le trouble de la marche se caractérise par une instabilité parfois décrite comme une sensation vertigineuse, et un syndrome parkinsonien akinéto-rigide modéré. Les troubles cognitifs sont aspécifiques et sont dominés par un syndrome préfrontal et une lenteur de traitement de l'information. Les troubles urinaires correspondent le plus souvent à une urgenturie (impériosité à se rendre rapidement aux toilettes dès la sensation de plénitude vésicale). L'imagerie encéphalique est indispensable afin d'objectiver la dilatation des ventricules (le calcul de l'index d'Evans est parfois utilisé, ***v.* figure**). L'IRM est l'examen de choix, permettant de révéler des anomalies de signal périventriculaires en lien avec une résorption transépendymaire du liquide céphalo-rachidien mais également d'éliminer des hydrocéphalies secondaires (lésion sur les voies de résorption du liquide céphalo-rachidien, sténose congénitale de l'aqueduc de Sylvius). Le test diagnostique consiste en la réalisation d'une déplétion de liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire dite soustractive : évacuation le plus souvent par voie lombaire de 30 à 60 mL d'un liquide céphalo-rachidien normal avec évaluation pré- et post-ponction lombaire des paramètres cliniques. Une amélioration post-PL conduira à proposer la pose d'un système pérenne de dérivation du liquide céphalo-rachidien (dérivation le plus souvent ventriculo-péritonéale, plus rarement ventriculo-atriale ou lombaire). En cas de contre-indication, la réalisation de ponctions lombaires itératives guidées par l'évolution clinique pourra être proposée. Les traitements pharmacologiques sont sans intérêt dans cette pathologie. Ainsi, l'hydrocéphalie à pression normale est considérée comme une cause curable de démence.

Hématome sous-dural

L'hématome sous-dural (HSD) correspond à l'irruption de sang dans l'espace sous-dural.

L'hématome sous-dural aigu fait le plus souvent suite à un traumatisme crânien, en général violent, dans les suites duquel apparaissent après un intervalle libre court voire absent des céphalées, une hémiparésie, des troubles de la conscience. L'évolution peut aboutir au décès du patient par engagement cérébral. Le diagnostic repose sur l'imagerie cérébrale (tomodensitométrie X ou IRM), et le traitement repose le plus souvent sur l'évacuation chirurgicale.

L'hématome sous-dural chronique s'observe en général chez des patients fragiles (éthyliques chroniques, sujets âgés, comorbidités nombreuses) et chez lesquels le traumatisme crânien initial est le plus souvent mineur, voire non retrouvé. S'installent progressivement un ralentissement idéomoteur, des troubles cognitifs non spécifiques pouvant aboutir à un état démentiel. Le diagnostic se fait sur l'imagerie encéphalique qui met en évidence une image extra-encéphalique intracrânienne de forme convexe en dehors, concave en dedans (croissant) hypodense au scanner cérébral. Le traitement est le plus souvent chirurgical, mais l'abstention thérapeutique et la surveillance évolutive sont une option.

Tumeurs cérébrales

Les processus expansifs intracrâniens sont un diagnostic différentiel classique des démences. Les localisations frontales peuvent n'avoir qu'une expression cognitive et/ou comportementale sans signe de localisation neurologique. Les causes sont variées (bénignes ou malignes, tumeurs primitives ou localisations secondaires). Le traitement dépend de la nature de la lésion et de sa localisation.

Autres causes

Des causes toxiques, métaboliques, endocriniennes doivent être recherchées : consommation alcoolique, hypothyroïdie, carence en vitamine B_{12} et en folates ou encore hyperparathyroïdie. Des troubles hydroélectrolytiques, l'insuffisance rénale, hépatique ou pulmonaire peuvent s'accompagner de troubles cognitifs, lesquels peuvent prendre la forme d'un syndrome démentiel. Ces troubles sont potentiellement réversibles après traitement de la cause initiale. Parmi les causes infectieuses, on peut citer la neurosyphilis. Le diagnostic est confirmé par une positivité de la sérologie dans le sang VDRL-TPHA et FTA.

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) dans sa forme sporadique réalise un tableau de démence subaiguë, conduisant au décès du patient en moins de 12 mois : myoclonies, syndrome cérébelleux, troubles visuels (agnosie), syndrome pyramidal ou extrapyramidal. L'électroencéphalogramme révèle un ralentissement à la phase initiale puis prend un aspect « périodique ». L'examen du liquide céphalo-rachidien révèle la présence de protéine 14-3-3. L'IRM cérébrale, en particulier les séquences de diffusion, objective des hypersignaux dans les noyaux gris centraux, ainsi que du cortex cérébral. Le diagnostic de certitude est autopsique.

Certains médicaments peuvent aggraver ou révéler des troubles cognitifs et un syndrome démentiel : il s'agit en particulier des psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques, antiépileptiques) mais plus globalement des molécules possédant des effets anticholinergiques : antiémétiques, antispasmodiques, analgésiques, antihypertenseurs, bronchodilatateurs, antiparkinsoniens, corticoïdes, myorelaxants, antiulcéreux, antipsychotiques et certains antiépileptiques. Il est donc toujours essentiel de mener une enquête sur la prise de médicaments, d'alcool ou de toxique pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs. Il est alors conseillé de réévaluer l'indication de ces traitements et si possible de les arrêter. Une nouvelle évaluation cognitive est proposée à distance de l'arrêt des médicaments pour juger du profil évolutif.

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est défini par des épisodes répétés d'apnée ou d'hypopnée durant le sommeil, à l'origine d'hypoxémie intermittente et de perturbations du sommeil normal. Les conséquences sont, outre une somnolence diurne excessive, des troubles attentionnels. Le diagnostic se fait sur la réalisation d'une polygraphie de sommeil avec quantification de l'indice d'apnée-hypopnée et mesure des épisodes de désaturation en O2.

Les troubles de l'humeur : des troubles cognitifs peuvent accompagner des troubles de l'humeur, en particulier des difficultés attentionnelles, un ralentissement psychomoteur, des troubles exécutifs et mnésiques. Il a souvent été considéré que les dépressions du sujet âgé s'accompagnaient de troubles cognitifs plus marqués que les dépressions du sujet jeune. La forme pseudo-démentielle de dépression s'observe en effet principalement chez le sujet de plus de 65 ans. La mise en place d'un traitement antidépresseur permet dans la plupart des cas une évolution favorable sur le plan de l'humeur et de la cognition. Cependant, les études de suivi longitudinal de patients avec syndrome dépressif pseudodémentiel montrent que 80 % de ces patients à trois ans évoluent vers une démence caractérisée. Le tableau de pseudodémence dépressive évoque donc l'existence d'une continuité entre dépression et démence. Dans ce contexte, la dépression pourrait représenter un mode d'entrée dans un syndrome démentiel. Il est donc nécessaire de réévaluer systématiquement et à distance les fonctions cognitives chez un sujet âgé présentant des troubles cognitifs associés à un épisode dépressif, en particulier si le patient ne présente pas d'antécédents de troubles de l'humeur, anxieux ou psychotique.

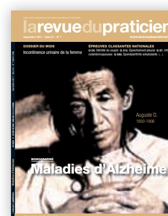
Prise en charge

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées font l'objet d'une ALD (ALD 15). Après le temps d'annonce diagnostique, le projet de soins est proposé au patient et à son aidant (conjoint ou enfants le plus souvent). La prise en compte de l'aidant, en particulier de son état de santé, est importante car dans ces situations de maladie chronique, l'aidant, investi au quotidien dans la prise en charge de son proche, risque de s'épuiser et de mettre en péril sa santé. Différentes interventions non pharmacologiques sont proposées : prise en charge orthophonique, prise en charge des troubles de la déglutition. Il est aussi possible de faire appel à des équipes spécialisées Alzheimer (ESA), pluridisciplinaires (psychomotricien, ergothérapeute, assistants de soins en gérontologie). Elles interviennent à domicile sur prescription médicale en proposant des séances de réadaptation, stimulation et aide à l'accompagnement des malades et de leur entourage. Une prise en charge psychologique peut être proposée. L'important est d'éviter toute hospitalisation de « catastrophe » dans un service d'urgence totalement inadapté pour ces patients âgés et souvent polypathologiques. L'allocation personnalisée d'autonomie (APA) demandée auprès du conseil général permettra d'aider à financer l'intervention de professionnels à domicile (aides ménagères). Des structures comme les accueils de jour peuvent accueillir les malades à la journée pour leur proposer des activités diverses. Le suivi évolutif est multidisciplinaire, coordonné par le médecin généraliste, en lien avec le neurologue, le gériatre ou le psychiatre. Une mesure de protection juridique peut être mise en œuvre, dont le type dépend du stade évolutif de la maladie : sauvegarde de justice (simple certificat auprès du tribunal d'instance, renouvelable), une curatelle ou une tutelle.•

K. Mondon déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Novartis, Lundbeck, UCB et Lilly.
É. Beaufils déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour l'entreprise Ferring et avoir été pris en charge (transport, hôtel, repas), à l'occasion de déplacement pour congrès, par Novartis et Lundbeck.
C.Hommet déclare avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par Novartis, Lundbeck et Lilly.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ? voir p. 400

POUR EN SAVOIR +



Monographie
Maladie d'Alzheimer
Rev Prat 2011; 61(7):912-55

Référentiel HAS. « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs », de mai 2009, disponible sur le site de la HAS.

MODIFICATIONS THÉRAPEUTIQUES DU MODE DE VIE

(alimentation et activité physique) chez l'adulte et l'enfant

Stéphanie Métrat[1,2], Dr Ariane Sultan[1,2,3], Pr Antoine Avignon[1,2,3]
Université de Montpellier, France
CHRU de Montpellier, équipe Nutrition-Diabète, Montpellier, France.
INSERM U1046, UMR CNRS 9214, physiologie et médecine expérimentale du cœur et des muscles, Montpellier, France.
a-avignon@chu-montpellier.fr



ÉVALUER le comportement alimentaire et **DIAGNOSTIQUER** ses différents troubles.
ARGUMENTER les bénéfices et les effets cliniques de la pratique de l'activité physique.
IDENTIFIER les freins au changement de comportement.
SAVOIR PRESCRIRE et conseiller en diététique.
PROMOUVOIR l'activité physique chez le sujet malade (démarche, orientations).

Introduction

Le mode de vie des populations des pays développés a connu des transformations majeures au cours des dernières décennies, avec une chute drastique de l'activité physique – sédentarisation – parallèlement à une augmentation des prises caloriques, à travers la consommation d'aliments transformés riches en lipides, à forte densité énergétique et faible densité nutritionnelle (pauvres en micronutriments). Ces changements environnementaux associés au vieillissement des populations jouent un rôle majeur dans l'augmentation de la prévalence de l'obésité et l'émergence des principales maladies chroniques, les plus communes étant le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et les cancers. La prévention et la prise en charge thérapeutique de ces pathologies repose avant tout sur les modifications thérapeutiques du mode de vie (MTMV).

Évaluer le comportement alimentaire et diagnostiquer ses troubles

Définition

Le comportement alimentaire se définit par l'ensemble des conduites d'un individu vis-à-vis de la consommation d'aliments. Il s'agit d'un système complexe contrôlé par un ensemble de processus physiologiques, psychologiques, socio-environnementaux et émotionnels et qui répond à une triple fonction :
– homéostatique : subvenir aux besoins énergétiques et nutritionnels (équilibre biologique) ;
– hédonique : subvenir à des besoins d'ordre affectif et émotionnel en lien avec une sensation de plaisir (équilibre psychologique) ;
– symbolique : participer aux processus relationnels et culturels (équilibre sociologique).

Les trois phases de la prise alimentaire

Pour subvenir à ses besoins de manière discontinue, l'homme organise sa prise alimentaire en une série d'événements périodiques répartis en trois phases :
– pré-ingestive ;
– ingestive ;
– post-ingestive.

Chaque phase est associée à des sensations alimentaires (faim et appétit, rassasiement et satiété) qui permettent de réguler la prise alimentaire (**tableau 1**).

Évaluation des prises alimentaires

Elle repose sur les enquêtes alimentaires et a pour objectif de connaître les habitudes de la personne, tant sur le plan qualitatif que quantitatif vis-à-vis des aliments consommés.

Les méthodes sont nombreuses, et les principales sont résumées dans le **tableau 2**. La quantité consommée est précisée en parts, portions, cuillères à soupe ou grammes, etc. Le carnet alimentaire ou semainier est le plus communément utilisé en pratique clinique alors que le questionnaire de fréquence alimentaire est plus utilisé dans les études épidémiologiques. Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients, la sous-estimation de l'apport énergétique étant l'écueil le plus commun et est d'autant plus importante qu'il existe un excès de poids. La sous-estimation chez la personne obèse peut atteindre 30 %. Elle n'est pas nécessairement intentionnelle mais peut être liée à un problème d'estimation des portions, celle-ci étant d'autant plus difficile que les portions sont volumineuses.

Il est important d'évaluer en parallèle les sensations alimentaires avant et après les prises ainsi que les circonstances des prises de façon à connaître les habitudes, le cadre et les circonstances émotionnelles de l'alimentation du sujet (**tableau 3**).

Évaluation du comportement alimentaire

Le comportement alimentaire est considéré comme normal lorsqu'il satisfait à sa triple fonction, contribuant ainsi à un bon état de santé.

Il est considéré comme pathologique lorsqu'il entraîne des conséquences néfastes sur la santé (physique et/ou psychique) et/ou témoigne d'une difficulté existentielle.

Il faut distinguer :

– les désordres de la prise alimentaire qui sont des symptômes ;

– les troubles du comportement alimentaire qui sont des syndromes, regroupement symptomatique d'une entité nosologique répertoriée (selon les critères du manuel *Diagnostique et statistique des troubles mentaux*, DSM, par exemple).

TABLEAU 1 — Les 3 phases de la prise alimentaire

Phase pré-ingestive	▮ Le sujet choisit ses aliments et les prépare Associée à la sensation de faim : signal du besoin de manger, classiquement décrit comme « un creux » au niveau de l'estomac ▮ L'appétit est l'envie de manger un aliment ou un groupe d'aliments définis
Phase ingestive	▮ Phase prandiale, du repas ▮ Le rassasiement est ressenti : passage de la faim à la satiété, qui aboutit à l'arrêt de la prise alimentaire
Phase post-ingestive	▮ Débute après le repas et dure jusqu'à la réapparition de la faim, qui initiera la prise alimentaire suivante ▮ Sensation de satiété qui se décrit comme un sentiment de plénitude de l'estomac

TABLEAU 2 — Méthodes d'évaluation des apports alimentaires

Carnet alimentaire	▮ Sur une durée définie (3 jours ou semainier par exemple). Le sujet écrit de manière prospective aliments et boissons ingérés
Rappel des 24 heures	▮ Le sujet établit rétrospectivement la liste de tous les aliments et boissons consommés dans les 24 dernières heures
Questionnaire de fréquence de consommation	▮ Évaluation de la fréquence de consommation d'une liste d'aliments préétablie *Exemple : fréquence de consommation de féculents = 3/jour, fromage = 1/jour, poisson 1/semaine, etc.*
Histoire alimentaire	▮ L'histoire alimentaire consiste à estimer l'apport habituel sur une période donnée. Elle est fondée sur un interrogatoire détaillé de l'alimentation habituelle du sujet

À titre d'exemple, l'anorexie est un symptôme qui se rencontre dans différentes circonstances (pathologiques ou non) et l'anorexie mentale est un syndrome.

L'analyse du comportement alimentaire doit s'intégrer dans une évaluation globale comprenant anamnèse pondérale et nutritionnelle, évaluation de l'état nutritionnel et somatique, recherche de conséquences pathologiques, évaluation psychologique, évaluation de la situation sociale et économique et recherche d'autres désordres comportementaux.

Le trouble de comportement alimentaire représente généralement une réponse à une situation de mal-être.

1. Symptômes : désordres de la prise alimentaire

Hyperphagie pendant les repas : l'hyperphagie prandiale est l'augmentation des prises caloriques au moment des repas. Classiquement, on retrouve des larges portions, toujours finies, avec possibilité de se resservir ; elle est fréquemment associée à la tachyphagie. Elle est souvent mal identifiée par les patients, qui ont une conception des « rations alimentaires normales » liée à leur éducation alimentaire et à leurs représentations. La tachyphagie prandiale est la consommation d'un repas sur une durée particulièrement courte ; elle peut favoriser l'hyperphagie.

Hyperphagie en dehors des repas ou extraprandiale comporte les grignotages (consommation répétée de petites quantités d'aliments, sans faim ; comportement souvent associé à l'ennui ou à un stress), la compulsion alimentaire (consommation impulsive/brutale d'un aliment donné en dehors des repas en rapport avec une envie intense, et non une faim, suivie d'un soulagement puis d'un sentiment de culpabilité ; elle s'oriente vers un groupe d'aliments donné [exemple : compulsion sucrée]), le « *craving* » (envie impérieuse, intense de manger en dehors des repas, suivie d'une prise alimentaire ou non), l'accès boulimique ou « *bingeeating* » (consommation d'une très grande quantité d'aliments en dehors des repas sans faim, pouvant

Modifications thérapeutiques du mode de vie (alimentation et activité physique) chez l'adulte et l'enfant



POINTS FORTS À RETENIR

- Les changements environnementaux associés au vieillissement des populations jouent un rôle majeur dans l'émergence des principales maladies chroniques (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, etc.).
- La prévention et la prise en charge thérapeutique de ces pathologies reposent avant tout sur les modifications thérapeutiques du mode de vie (MTMV).
- L'évaluation du comportement alimentaire, de l'activité physique et du temps de sédentarité d'un individu est un préalable à la mise en place des modifications thérapeutiques du mode de vie.
- La mise en place des modifications thérapeutiques du mode de vie nécessite également d'évaluer les freins au changement et d'avoir une approche reposant sur l'entretien motivationnel.
- La prescription et le conseil en diététique nécessitent une approche empathique, centrée sur la personne, prenant en compte les stades de motivation au changement et fondée sur les principes de l'éducation thérapeutique.
- Pour ce qui concerne l'activité physique, les personnes n'atteignant pas les objectifs des recommandations ont tout de même un bénéfice à pratiquer une activité en fonction de leurs capacités.
- Les objectifs en termes de modifications thérapeutiques du mode de vie doivent à la fois se fonder sur les recommandations médicales et sur la capacité et la motivation de la personne à les mettre en place.

générer une pesanteur gastrique, voire des vomissements spontanés ; accès associés à une perte de contrôle qui les différencie de la compulsion et suivis d'un sentiment de culpabilité et de honte) et la noctophagie (besoin impérieux de manger au cours de la nuit).

Hypophagie : elle comporte l'anorexie (maintien d'inhibition de la prise alimentaire pouvant être liée à l'absence de faim ou au refus de manger malgré les signaux de faim), la restriction cognitive (préoccupations excessives à l'égard du poids conduisant à contrôler son alimentation dans le but de maigrir/ne pas grossir). On distingue une restriction cognitive « rigide », approche dichotomique de type « tout ou rien » de l'alimentation, du poids et des régimes et une « flexible », approche plus nuancée de l'alimentation. La forme rigide favorise les phases de désinhibition (perte de contrôle avec hyperphagie compensatrice). Restriction cognitive et désinhibition sont associées positivement à l'indice de masse corporelle.

Autres désordres de la prise alimentaire :
– externalité : alimentation qui n'est plus contrôlée par les sensations alimentaires mais par le contexte/environnement, les stimuli externes (vue, odeur, etc.) ;
– émotionnalité : prises alimentaires en réponse aux émotions, négatives ou positives.

2. Syndromes : troubles des comportements alimentaires

Un ou plusieurs désordres de la prise alimentaire peuvent être retrouvés chez des personnes, au moins de façon épisodique, sans que cela ne prenne un caractère pathologique. L'intégration de ces derniers dans un trouble du comportement alimentaire nécessite que la conduite alimentaire :
– diffère de façon importante sur le plan qualitatif ou quantitatif de la conduite habituelle des individus vivant dans le même environnement nutritionnel, social et culturel ;
– entraîne des conséquences néfastes sur la santé physique (obésité, dénutrition, carences) ou psychologique (sentiment d'anormalité, exclusion sociale, obsession, dépression...) ;
– témoigne d'une difficulté existentielle, d'une souffrance psychologique ou d'une perturbation du système biologique qui contrôle la prise alimentaire ;
– ne soit pas secondaire à un désordre somatique ou psychique (anorexie secondaire à un cancer ou une dépression, hyperphagie secondaire à une hyperthyroïdie…).

Les troubles des comportements alimentaires les plus fréquents sont l'anorexie mentale, l'hyperphagie boulimique (« *binge eating disorder* ») et la boulimie nerveuse.

TABLEAU 3

Éléments d'évaluation du comportement alimentaire

Les habitudes	▮ Nombre de repas par jour et de collations ▮ Heures des repas
Le cadre	▮ Lieux, ambiance générale ▮ Personne(s) partageant le repas ▮ Durée des repas ▮ Présence de la télévision ou autre élément captant l'attention du sujet
Les rapports aux sensations alimentaires	▮ Sensation de faim ressentie ▮ Présence de la faim au début du repas ▮ Sensation de satiété ressentie ▮ Satiété respectée ou dépassée
Les émotions lors de l'alimentation ou après	▮ Plaisir à manger ▮ Culpabilité ▮ Stress/angoisse ▮ Colère ▮ Ennui ▮ Tristesse ▮ Recherche de désordre de la prise alimentaire et de TCA

Critères diagnostiques de l'anorexie mentale :
– restriction des apports alimentaires et énergétiques menant à un poids inférieur au poids normal pour le sexe, l'âge et la taille ;
– peur intense de prendre du poids ou de devenir gros, malgré une insuffisance pondérale ;
– altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps (dysmorphophobie) ;
– influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou déni de la gravité de la maigreur actuelle.

On peut distinguer une forme restrictive pure et une forme avec crises de boulimie/vomissements ou prise de purgatifs.

Critères diagnostiques de la boulimie :
– survenue régulière d'accès boulimiques, tels que décrits ci-dessus ;
– stratégies inappropriées de maintien de poids (par exemple, vomissements, prise de laxatifs, exercice physique intensif, jeûne) ;
– les crises surviennent au moins une fois par semaine, pendant au moins 3 mois;
– l'estime de soi est abusivement influencée par le poids et la forme corporelle ;
– le trouble ne survient pas exclusivement pendant des périodes d'anorexie mentale (sinon, il s'agit d'anorexie mentale associée à des crises boulimiques).

Critères diagnostiques de l'hyperphagie boulimique (« *Binge Eating Disorder* ») :
– survenue régulière d'accès boulimiques, tels que décrits ci-dessus ;
– les épisodes d'hyperphagie boulimique sont associés à au moins trois des éléments suivants :
· prise alimentaire bien plus rapide que la normale ;
· manger jusqu'à l'apparition de sensations de distension abdominale inconfortable ;
· le comportement boulimique est source d'une souffrance marquée ;
· les crises surviennent en moyenne au moins une fois par semaine, pendant au moins 3 mois ;
– le comportement boulimique n'est pas associé à des comportements compensatoires inappropriés (vomissements, prise de laxatifs, exercice physique intensif), ne survient pas au cours d'une anorexie mentale ou d'une boulimie.

Les autres troubles des comportements alimentaires identifiés par le DSM-5 sont :
– PICA chez l'enfant ou l'adulte : ingestion durable (plus d'un mois) de substances non nutritives (ex : terre, craie, sable, papier, etc.) ;
– mérycisme : régurgitations et remastications des aliments ;
– alimentation sélective ;
– anorexie mentale atypique : tous les critères sont présents, mais le poids reste à la limite de la normale ;
– boulimie infraclinique : tous les critères sont présents, mais les crises arrivent moins d'une fois par semaine ou sur une durée de moins de 3 mois ;
– hyperphagie boulimique infraclinique : tous les critères sont présents, les crises arrivent moins d'une fois par semaine ou sur une durée < 3 mois ;
– « *purging disorder* » : comportements compensatoires répétés en l'absence d'accès boulimiques ;
– « *night eating syndrome* » : épisodes répétés d'alimentation nocturne entraînant un sentiment de détresse significative (**tableau 4**).

TABLEAU 4 — Critères DSM-5 du trouble de l'alimentation nocturne

A	Le comportement alimentaire se caractérise par une augmentation de la consommation alimentaire en soirée et/ou la nuit. Il se manifeste par un ou les critères suivants : • au moins 25 % de l'apport énergétique est consommé après le repas du soir • présence d'au moins deux épisodes d'alimentation nocturne par semaine
B	Les personnes sont conscientes et se souviennent de leurs épisodes d'alimentation nocturne
C	Le tableau clinique est caractérisé par au moins trois des aspects suivants : ▮ désintérêt à manger le matin et/ou omission du déjeuner 4 fois et plus par semaine ; ▮ présence d'un sentiment d'urgence de manger entre le souper et le coucher et/ou pendant la nuit ; ▮ présence d'insomnie 4 nuits ou plus par semaine ; ▮ croyance de devoir manger afin de pouvoir se rendormir ; ▮ humeur fréquemment dépressive et/ou détérioration de l'humeur en soirée
D	Le trouble est associé à une importante détresse ou à une altération du fonctionnement de l'individu
E	Le trouble est présent depuis au moins 3 mois
F	Le trouble n'est pas secondaire à l'abus ou à la dépendance de substances, à des problèmes médicaux, à des médicaments, ni tout autre trouble psychiatrique

Particularité du comportement alimentaire de l'enfant

La mise en place du comportement alimentaire de l'enfant s'effectue très tôt, dès les premières tétées. Il se développe ensuite selon trois périodes distinctes :
– diversification alimentaire et sevrage de l'allaitement ;
– émancipation (autonomisation) ;
– rejet de l'« infantile » à l'adolescence.

La fonction alimentaire occupe une place essentielle dans la relation mère-enfant, dès les premiers stades.

Trois questions sont importantes :
– *Quelle quantité doit manger un enfant* ? Il est impossible de répondre. Spontanément, un enfant mange en fonction de ses sensations (faim/satiété), ce qu'il sera nécessaire d'essayer de préserver (éviter les contrôles externes tels que l'obligation à finir l'assiette, l'aliment récompense…) ;
– *Quels aliments ?* L'alimentation des enfants doit être aussi diversifiée que possible, ils « doivent » goûter à tout. Il existe des phases de rejet, notamment des légumes vers l'âge de 24 mois. Les parents ont un rôle éducatif et « doivent » continuer à proposer l'aliment rejeté de façon répétée ;

– *Quel contexte ?* Il est important de respecter le temps alimentaire (contexte calme sans télévision…) avec un rôle de cadrage de la part des parents.

Dans l'évaluation du comportement alimentaire des enfants, il est également important de prendre en compte :
– l'environnement familial : contexte socioprofessionnel, financier, éducatif ;
– les représentations, croyances familiales sur l'alimentation ;
– l'attitude adaptée/inadaptée de l'entourage par rapport à l'alimentation (trop restrictive ou trop permissive) ;
– l'existence de systèmes de récompense par l'alimentation.

Argumenter les bénéfices et les effets cliniques de la pratique de l'activité physique

L'activité physique est bénéfique pour la santé.

En France, la limitation de la sédentarité et la promotion d'une activité physique régulière d'intensité modérée font partie des axes majeurs du Programme national nutrition santé (PNNS) en cours depuis 2001.

Recommandations de l'OMS

L' activité physique englobe les loisirs, les déplacements (ex : marche, vélo), les activités professionnelles, les tâches ménagères, les activités ludiques, les sports ou l'exercice planifié, dans le contexte quotidien familial ou communautaire.

Il est recommandé aux adultes de tout âge de pratiquer une activité physique :
– d'intensité modérée (équivalente à la marche rapide, c'est-à-dire 6 km/h) ;
– d'au moins 30 minutes ;
– si possible tous les jours de la semaine (au moins 2 h 30 par semaine) ;
– en une ou plusieurs fois (30 minutes ou 3 x 10 minutes par exemple) ;
– au cours de loisirs ou lors des gestes de la vie courante.

Les personnes n'atteignant pas ces objectifs ont tout de même un bénéfice à pratiquer une activité physique en fonction de leurs capacités (**figure**). Les activités physiques supplémentaires ou d'intensité supérieure apportent des bénéfices supplémentaires (effet dose-réponse).

Chez l'enfant, l'OMS recommande la pratique d'au moins 60 minutes par jour d'activité physique modérée à soutenue, sous forme de déplacements, jeux, loisir, sport ou tâche ménagère.

Bénéfices santé de l'activité physique

1. Sur la mortalité prématurée

L'activité physique est associée à une réduction de la mortalité totale et cardiovasculaire. Sa pratique à un niveau voisin des recommandations pour une intensité modérée (au moins 3 heures par semaine) ou élevée (au moins 20 minutes 3 fois par semaine) entraîne une réduction du risque de mortalité de l'ordre de 30 %.

2. Sur le bien-être, la qualité de vie

Chez les personnes âgées entre 55 et 75 ans, sans pathologie, l'activité physique régulière et d'intensité modérée est bénéfique pour le bien-être (sentiment de compétence, image de soi, anxiété). Au cours du vieillissement, la pratique régulière d'une activité physique préserve l'indépendance et la qualité de vie. Les programmes combinant exercices d'équilibre, de renforcement musculaire des membres inférieurs, de souplesse et/ou d'endurance réduisent le risque de chutes.

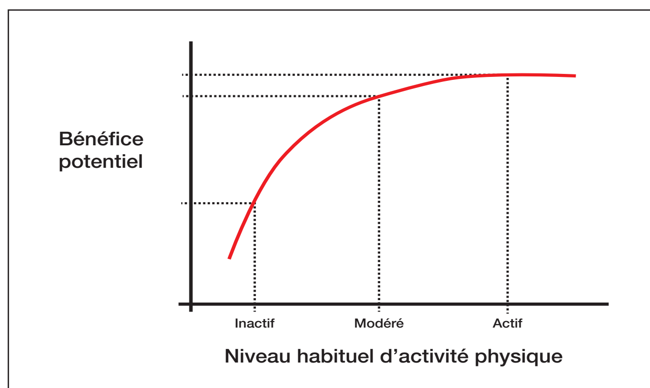


FIGURE **Courbe dose-réponse :** on remarque que les sujets de faible niveau habituel d'activité physique ont un grand bénéfice en augmentant leur niveau d'activité physique. D'après Expertise collective. Activités physiques : contexte et effet sur la santé, Inserm 2008).

L'activité physique régulière est considérée comme un facteur de prévention des troubles cognitifs. Elle réduit l'anxiété de la population générale adulte et diminue le niveau de dépression.

3. Sur l'appareil musculo-squelettique

Le renforcement musculaire a des effets bénéfiques sur la force et l'endurance des sujets d'âge moyen. L'activité physique agit sur la masse osseuse et les propriétés mécaniques de l'os (résistance à la fracture).

Durant la croissance, l'activité physique joue un rôle dans l'acquisition du capital osseux. Sa pratique régulière peut prévenir/inverser la perte osseuse liée au vieillissement (diminution du risque de fracture du col du fémur).

4. Sur le système cardiovasculaire et sur la prévention de l'obésité et du diabète de type 2

L'activité physique :
– a une action favorable sur les facteurs de risque cardiovasculaires : lipides (réduction des triglycérides et du LDL-cholestérol, augmentation du HDL), pression artérielle, diabète… ;
– permet de différer/éviter le traitement médicamenteux d'une hypertension artérielle récente ;
– facilite le sevrage tabagique ;
– participe au contrôle de la surcharge pondérale : augmentation de la masse maigre et réduction de l'adiposité abdominale. Les effets sur la perte de poids sont modestes, mais l'impact sur le

maintien de la perte est important, ainsi que les effets bénéfiques sur les comorbidités de l'obésité ;
– améliore la sensibilité à l'insuline, et réduit le risque de survenue de diabète de type de type 2 chez les sujets à risque (intolérants au glucose par exemple). L'activité physique est un objectif prioritaire dans la prévention du diabète de type 2 ;
– chez l'enfant et l'adolescent, l'activité physique est considérée comme un moyen de lutte contre le surpoids et l'obésité, le désinvestissement scolaire et social.

5. Pour la prévention des cancers

L'activité physique diminue le risque de certains cancers, côlon et sein principalement.

6. Activité physique et principales maladies chroniques

L'activité physique est recommandée pour limiter les conséquences des principales affections : coronaropathie, insuffisance cardiaque chronique et artériopathie des membres inférieurs.

L'activité physique réduit l'insulinorésistance, améliore le transport et l'utilisation du glucose musculaire et diminue la production hépatique de glucose. Elle facilite l'équilibre glycémique et permet de retarder/alléger le traitement médicamenteux.

L'activité physique est l'outil thérapeutique le plus performant dans le traitement de la dyspnée de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Elle ne doit pas être contre-indiquée, mais recommandée chez les sujets asthmatiques.

Identifier les freins aux changements de comportement

Freins et obstacles liés aux patients

Ils peuvent être de différents ordres :
– informatifs : manque d'informations, idées reçues, mauvaise compréhension/déni du trouble ;
– familiaux : attitude de l'entourage, absence de soutien ;
– psychiques : dépression, baisse de l'estime de soi, troubles anxieux ;
– émotionnels : stress, tension, tristesse ;
– physiques : faible capacité, douleurs, dyspnée ;
– professionnels : rythme, stress, manque de temps libre ;
– environnementaux : éloignement de certaines structures ;
– personnels : peur du regard des autres, vécu antérieur négatif ;
– financiers.

Tous ces freins doivent être pris en compte par le soignant pour formuler des réponses adaptées.

Freins et obstacles liés aux soignants

Les freins au changement peuvent également être liés aux soignants et sont également de différents ordres :
– manque de parole ou d'écoute ;
– fixation sur la maladie plutôt que sur la vie globale ;
– demande d'efficacité immédiate ;
– entretiens directifs ;
– représentations symboliques négatives.

Le soignant doit avoir une attitude d'empathie, d'écoute active, réaliser une prise en charge globale (plutôt que centrée sur la maladie) pour éviter de devenir lui-même un frein.

Savoir prescrire et conseiller en diététique

Le comportement alimentaire, fruit d'une éducation, d'une relation émotionnelle et affective et d'un environnement social, s'installe précocement chez l'enfant. Il résulte donc d'habitudes profondément ancrées dans l'individu et sera toujours difficile à changer dans la durée. La prescription et le conseil diététique nécessitent une approche empathique, centrée sur la personne prenant en compte les stades de motivation au changement, fondée sur les principes de l'éducation thérapeutique du patient (ETP).

Démarche éducative

Elle requiert de :
– partir de la demande de la personne et de ses « besoins pour vivre mieux » ;
– centrer l'approche éducative sur les ressources de la personne, pratiquer l'écoute active et bienveillante, développer une réelle empathie ;
– prendre en compte les représentations, les croyances et les normes de santé de la personne ;
– analyser les effets de l'environnement (habitat, urbanisme, statut socio-économique, etc.) sur la personne et ses comportements ;
– adapter la communication : l'annonce du diagnostic ou des complications est perçue de manière différente d'une personne à l'autre ;
– prendre en compte la place ou le rôle des émotions dans le déterminisme des comportements ;
– faciliter l'adaptation durable du mode de vie : aider la personne à donner du sens à son projet.

L'entourage familial est le premier destinataire de l'ETP dans le cas des jeunes enfants.

Étapes pour envisager une modification des habitudes alimentaires

Les différentes étapes sont :
– évaluer la motivation au changement ;
– évaluer la consommation alimentaire spontanée et conseiller le patient selon les résultats de cette évaluation (ex : réduire certains aliments, limiter les grignotages, augmenter la durée des repas, apport de fruits et légumes, manger sans autre activité type télévision, lecture…) ;
– fixer des objectifs réalistes adaptés et progressifs en accord avec le patient ; faire en fonction de ses possibilités, son rythme de travail, son milieu socioculturel, etc. ;
– suivre l'application des conseils : renforcer la motivation du patient à chaque contact, vérifier régulièrement l'obtention d'une modification durable des habitudes alimentaires, renforcer les conseils diététiques, s'enquérir des difficultés et répondre aux questions des patients.

TABLEAU 5 — Stade de Prochaska et Di Clemente

Stade précomtemplatif	▮ Les personnes n'envisagent pas le moindre changement et ne voient pas leur comportement comme problématique (insuffisamment informées sur les conséquences, découragées par les nombreuses tentatives ?)
Stade comtemplatif	▮ La personne reconnaît le problème, mais il existe encore beaucoup d'ambivalence par rapport au changement ▮ Elle est bien plus consciente des avantages qu'offre un changement, mais, d'autre part, y voit aussi de nombreux inconvénients
Stade de préparation	▮ La personne établit un plan. ▮ Il arrive parfois qu'elle ait déjà expérimenté quelques petits changements ▮ Un certain degré d'ambivalence subsiste toutefois
Stade d'action	▮ Les personnes procèdent à des modifications spécifiques de leur style de vie ▮ Ce comportement est clairement observable
Stade de maintien	▮ Le nouveau comportement occupe une place dans la vie de la personne ▮ Une modification du mode de vie est présente
Rechute	▮ Une rechute est toujours possible et constitue la règle plus que l'exception

Il faut éviter :
– des messages standard, rigides, extrêmes en termes de restriction alimentaire ;
– tout discours culpabilisant et moralisateur.

Lorsque l'alimentation est associée à des troubles psychologiques, un accompagnement spécialisé peut être indiqué.

Évaluer la motivation au changement

Les modifications thérapeutiques du mode de vie sont un véritable enjeu pour soignant et soigné. Elles ne peuvent se faire sans entretien motivationnel, après avoir déterminé le stade de motivation de la personne.

La motivation à changer de comportement est la probabilité qu'un sujet débute, poursuive et adhère à une stratégie de changement (différent de la volonté ou du courage). Elle nécessite des prérequis :
– être conscient d'être atteint d'une maladie ;
– connaître les conséquences de celle-ci ;
– penser que le traitement proposé est nécessaire et est associé à des bénéfices ;
– estimer que les avantages du traitement contrebalancent les inconvénients.

La motivation est composée de la motivation extrinsèque (pression liée à la famille, aux soignants habituellement insuffisante pour induire un changement) et de la motivation intrinsèque (raisons propres du sujet pour changer). Il est décrit différents stades de motivation selon le modèle de Prochaska et Di Clemente (**tableau 5**).

Pour le soignant, il est important de repérer le stade où se situe le patient de façon à accorder son discours pour aider la personne à passer d'un stade à un autre. Au stade de précontemplation, il est contre-productif de vouloir imposer à la personne une modification de son mode de vie. Il est plus intéressant de lui faire prendre conscience des enjeux sur sa santé et de l'amener à former un projet de changement qui lui conviendra.

Promouvoir l'activité physique chez le sujet malade (démarche, orientation)

Évaluation de l'activité physique et de la sédentarité

L'évaluation de l'activité physique habituelle s'effectue par questionnaire ou par carnet d'activité physique (sur 7 jours par exemple) ou avec un podomètre permettant d'estimer un nombre de pas par jour.

La sédentarité, état dans lequel les mouvements sont réduits au minimum, doit également être évaluée : temps passé devant un écran (TV, ordinateur, jeux vidéo, etc.) ou assis.

Cette double évaluation permet de repérer les opportunités d'activité physique.

Prescrire / Conseiller une activité physique

La prescription d'une activité physique sera toujours personnalisée, après évaluation globale du patient, en fonction de sa motivation, de ses obstacles, de ses capacités physiques. Un bilan médical préalable, notamment cardiovasculaire, peut être nécessaire en fonction de l'âge, des facteurs de risque ou de la pathologie.

Le soignant doit guider la personne à se fixer des objectifs réalistes et progressifs pour favoriser la réussite et l'autosatisfaction.

Chez l'adulte sédentaire, la première étape sera « de sortir du fauteuil » en valorisant les périodes non sédentaires, puis progressivement de l'encourager à entreprendre une activité physique modérée selon ses capacités (5 minutes est mieux que rien du tout). La marche ou le vélo sont favorisés en ciblant les trajets pouvant être réalisés (domicile-travail, domicile-école, domicile-courses, etc.) et les escaliers sont préférés aux ascenseurs/escalators.

Un moyen de suivi et éducatif est le podomètre. Un nombre de pas inférieur à 3 000 correspond à un bas niveau d'activité physique, 6 000 moyen et 11 000 correspond à la recommandation d'activité (30 min/j).

En pratique :
– tenir compte du sujet dans sa globalité (motivation, santé, capacité, entourage, milieu social, facteur professionnel, goût pour une activité) ;

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

Il pourrait être demandé à l'étudiant :
- d'identifier les désordres de la prise alimentaire ou d'établir le diagnostic de TCA à la suite d'un énoncé ou d'un exemple de carnet alimentaire ;
- de rechercher des éléments permettant d'évaluer le comportement alimentaire ;
- de connaître les outils permettant d'effectuer une enquête alimentaire ;
- d'argumenter les principaux bénéfices de l'activité physique, pour une personne donnée ;
- d'évaluer si le niveau d'activité physique d'une personne satisfait les recommandations de l'OMS ;
- d'identifier des opportunités d'activité physique ;
- d'identifier les freins au changement à partir d'un énoncé.

CAS CLINIQUE

Vous venez de diagnostiquer à M. D. une hypertension artérielle ainsi qu'un diabète de type 2 (HbA1c : 8,3 %). Son poids est de 95 kg pour 1,75 m, soit un IMC de 31 kg/m^2. Il a 45 ans, est comptable. Le matin, il part au travail en voiture (5 minutes de trajet). Il mange au petit-déjeuner par habitude une demi-baguette de pain avec beurre, confiture ; au déjeuner, il mange un sandwich ou déjeune au restaurant avec ses collègues. Le dîner est pris en famille, devant la télévision. Il mange en dix minutes son entrée, son plat principal (il se ressert souvent), son fromage et son dessert. Après le repas, il regarde la télévision, et se sent souvent « trop rempli ». Sur le plan de l'activité physique : il fait une à deux heures de jardinage ou de bricolage le week-end.

QUESTION 1

Quels désordres de la prise alimentaire retrouve-t-on chez M. D. ?

QUESTION 2

Quel moyen simple peut-on proposer à M. D. pour établir une enquête alimentaire ?

QUESTION 3

Son niveau d'activité physique satisfait-il les recommandations de l'OMS ?

QUESTION 4

M. D. porte un podomètre du lundi au vendredi : il réalise un nombre moyen de pas par jour de 2 500. Cela définit quel niveau d'activité physique ?

QUESTION 5

D'après l'énoncé, quelle mesure simple pourrait-il envisager pour augmenter quotidiennement son AP ? Quels principaux bénéfices aurait M. D. à augmenter son AP ?



Retrouvez toutes les réponses et les commentaires sur
www.etudiants.larevuedupraticien.fr

OK

– fixer des objectifs précis (fréquence, durée, intensité), réalistes et faisables ;
– suivre le sujet dans ses objectifs et adapter de nouveaux objectifs ;
– encourager, féliciter.

En cas de difficulté à atteindre les objectifs ou la mise en place de l'activité physique, la personne peut être adressée à un kinésithérapeute, à un programme d'ETP, à un professionnel en activités physiques adaptées ou à un service de réadaptation.

Activité physique et pathologies

1. Activité physique et obésité

L'activité d'endurance d'intensité modérée doit être privilégiée ; elle induit l'oxydation préférentielle des lipides. Les recommandations sont celles de l'OMS. Le médecin doit prendre conscience des difficultés à réaliser l'activité physique en cas d'obésité. On peut avoir recours à un professionnel en activités physiques adaptées.

2. Activité physique et diabète

L'activité physique est indiquée dans le diabète de type 2 comme dans le diabète de type 1. La particularité des sujets diabétiques est la présence potentielle de traitements pouvant induire des hypoglycémies (insuline/sulfamides hypoglycémiants) et nécessitant donc une anticipation (adaptation des traitements/collations, etc.). L'éducation thérapeutique du patient sur la gestion du traitement, l'autosurveillance glycémique, l'alimentation en fonction de l'activité physique est indispensable.

Tout type d'activité peut être pratiqué chez le sujet diabétique, avec des réserves sur la plongée et le sport aérien (parachute, parapente, etc.) chez le sujet à risque d'hypoglycémie.

Le sujet peut être orienté vers des associations de patients, à des ateliers d'activité physique adaptée animés par un enseignant en activités physiques adaptées ou un éducateur sportif, dans les réseaux santé ou à une association sport santé.

3. Activité physique et maladies cardiovasculaires

La pathologie doit être stabilisée, à distance de l'événement cardiovasculaire (ex : 1 mois après infarctus du myocarde). Une épreuve d'effort est indiquée chez les patients avec antécédent ou à haut risque. Chez les sujets avec une fonction cardiaque altérée, une demande de réadaptation à l'effort en centre spécialisé est indispensable pour envisager la pratique d'activité physique régulière.

4. Activité physique et douleurs ostéo-articulaires chroniques

Les douleurs ostéo-articulaires sont souvent un frein à la pratique d'une activité physique, aboutissant à une sédentarité, une prise de poids, une limitation des amplitudes articulaires, une réduction de la force musculaire et un mauvais vécu psychologique pouvant lui-même aggraver les douleurs et aboutir à un cercle vicieux. Or l'activité physique d'intensité faible à modérée constitue une modalité d'amélioration des atteintes ostéo-articulaires (lombalgies chroniques, fibromyalgie, gonarthrose).

Il est important de prendre en compte la douleur du patient, d'adapter le traitement antalgique, d'encourager l'activité physique lors des moments de répit douloureux.

Le patient peut être adressé à un kinésithérapeute ou à un service de réadaptation en fonction des difficultés lors de la mise en place du projet.

5. Activité physique, pathologies psychiatriques et traitements psychotropes

Les programmes en activité physique semblent améliorer les symptômes schizophréniques. Ils permettent également de limiter les troubles métaboliques induits par les traitements antipsychotiques. L'implication des patients dans des programmes d'activité physique leur permet de limiter les grignotages et la prise de poids, souvent favorisés par les neuroleptiques.

6. Activité physique et handicap

Que le handicap soit physique, mental, sensoriel ou multiple, l'activité physique ne doit pas être oubliée. Il existe en France une accessibilité au sport organisé (identique au valide ou spécifique au sujet handicapé).

7. Activité physique et autres situations

Activité physique et traitement par corticoïdes : la pratique régulière d'une activité physique est recommandée chez les patients traités par corticoïdes. Elle permet de limiter de nombreux effets secondaires du traitement (faiblesse musculaire, ostéoporose, prise de poids, etc.) et doit être recommandée aux patients traités par corticoïdes de façon prolongée.

Activité physique chez l'enfant/adolescent : chez l'enfant, l'objectif est de réduire les activités sédentaires (télévision, jeux vidéo) et de favoriser les activités extérieures et les loisirs source de marche. Les trajets pour aller à l'école peuvent favoriser la marche ou la bicyclette. Il est important de prendre en compte les goûts de l'enfant et d'encourager la pratique d'une activité en périodes extrascolaires selon ses envies (association et club de sport, maison de quartier, centre aéré/de loisirs, colonie de vacances…). La famille doit être sollicitée dans la démarche d'activité physique (promenade en famille…).

Conclusions

Mettre en place les modifications thérapeutiques du mode de vie est une tâche compliquée, et il serait réducteur et simpliste de résumer les principes de l'initiation au changement à une série de conseils standard. Le discours du soignant doit s'adapter à la personne concernée dans sa globalité et en fonction de son niveau de motivation. Il s'agit d'une réelle coopération entre soignant-soigné.

L'évaluation du mode de vie dans ses différents aspects permet de cibler les objectifs à mettre en place en accord avec la personne. Les objectifs doivent à la fois se fonder sur les recommandations médicales et sur la capacité et la motivation de la personne à les mettre en place. Le suivi des personnes vise à valoriser chaque changement, entretenir la motivation, identifier les difficultés et les rechutes pour pouvoir y répondre de manière adaptée.•

S. Métrat déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
A. Sultan n'a pas fourni de déclaration de lien d'intérêts.
A. Avignon déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour les entreprises Eli Lilly, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, Janssen, MSD, Novartis, Takeda, Boehringer et Astra-Zeneca.

POUR EN SAVOIR +

HAS. Guide de parcours de soins. Diabète de type 2 de l'adulte. Mars 2014. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte. Accédé le 17-01-2015.

HAS. Recommandation de bonne pratique. Surpoids et obésité de l'adulte. Septembre 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-l-adulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours. Accédé le 17-01-2015.

HAS. Synthèse des recommandations de bonne pratique. Surpoids et obésité de l'enfant et l'adolescent. Septembre 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_964941/en/overweight-and-obesity-in-children-and-adolescents. Accédé le 17-01-2015.

HAS. Guide de parcours de soins. Maladie coronarienne stable. Juillet 2014. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761792/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-coronarienne. Accédé le 17-01-2015.

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. EurHeart J. 2011 Jul;32(14):1769-818.

Simon C, Chabrier G. Comment prescrire l'activité physique en pratique médicale ? Ann Endocrinol 2005;66(2 cah 3):2S29-35.

Position de consensus : activité physique et obésité chez l'enfant et chez l'adulte. Duclos M, Duché P, Guezennec CY, Richard R, Rivière D, Vidalin H. Science & Sports - SCI SPORT 01/2010;25(4):207-25.

Polycopié de nutrition. Collège des enseignants de nutrition 2011. http://www.sf-nutrition.org/page/formations/37-polycopie-de-nutrition.html. Accédé le 17-01-2015.

Sémiologie des troubles du comportement alimentaire de l'adulte. Cahier de nutrition et de diététique, 36, hors-série, 2001.

Expertise collective. Activités Physiques : contexte et effet sur la santé. Inserm, 2008. www.inserm.fr/content/.../activite_physique_contextes_effets_santé.pdf. Accédé le 17-01-2015.

Les outils motivationnels. Afero. www.obesite-formation.fr/motivation. Accédé le 17-01-2015.

Éducation thérapeutique et parcours de soins de la personne obèse. O. Ziegler, E. Bertin, B. Jouret, R. Calvar, F. Sanguignol, A. Avignon, A. Basdevant. Obésité, December 2014, Volume 9, Issue 4, pp 302-328.

TUMEURS DU COL UTÉRIN, TUMEURS DU CORPS UTÉRIN

Geoffrey Vannieuwenhuyse, Pr Olivier Graesslin
Institut mère-enfant Alix-de-Champagne, 51092 Reims Cedex, France
ograesslin@chu-reims.fr



DIAGNOSTIQUER une tumeur du col utérin et du corps utérin.

Le cancer du col utérin est le dixième cancer chez la femme en France par sa fréquence. L'état de cancer passe par un état précancéreux qui est facilement dépistable par un simple examen réalisable en consultation : le frottis cervico-utérin (FCU). L'infection à papillomavirus humain (*human papillomavirus* : HPV) est une cause nécessaire, mais non suffisante, dans la genèse et le développement du cancer du col de l'utérus. Son incidence tend à diminuer dans les pays développés.

Le cancer du corps de l'utérus, principalement de l'endomètre, est lié à des facteurs intrinsèques dont le plus fréquent est l'obésité. L'augmentation constante de l'obésité fait penser que l'incidence du cancer de l'endomètre devrait augmenter dans les prochaines années.

Tumeurs du col utérin

Épidémiologie

1. Incidence

L'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer en France depuis 1980. En 2011, elle est de 2 180 nouveaux cas par an, soit un taux d'incidence de 6,4/100 000 femmes. 67 % des cancers du col de l'utérus ont été diagnostiqués chez des femmes jeunes (moins de 65 ans). Le pic de fréquence se situe vers l'âge de 40 ans (1 366 nouveaux cas pour les 15-49 ans).

2. Mortalité

En 2011, la mortalité liée au cancer du col de l'utérus est de 988 décès annuels. Le pic de mortalité se situe vers l'âge de 50 ans. Cependant, la mortalité a diminué en moyenne de 4 % entre 1985 et 2009.

3. Facteurs de risque

La persistance d'une infection génitale par l'HPV est le facteur de risque majeur du cancer du col de l'utérus. L'intégration du génome viral dans la cellule hôte est l'événement majeur dans la cancérogenèse cervicale.

Une centaine de virus HPV ont été caractérisés. Deux profils ont été identifiés : les HPV à bas risque (à l'origine des condylomes acuminés) et les HPV à haut risque oncogénique. Les HPV à haut risque sont les génotypes 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52 et 58. Parmi eux, les génotypes 16 et 18 sont responsables de 71 à 82 % des cancers invasifs du col de l'utérus.

Le rôle spécifique des cofacteurs n'est pas parfaitement connu. On distingue :

– les cofacteurs intrinsèques : l'activité sexuelle importante (le pic de prévalence se situe entre 20 et 24 ans), la multiplicité des partenaires sexuels, le statut immunitaire (persistance des infections à HPV chez les individus immunodéficients) et la parité (le risque augmenterait avec le nombre de grossesses) ;
– les cofacteurs extrinsèques : le tabac, une co-infection par le VIH ou une autre infection sexuellement transmissible.

Dépistage

1. Modalités

Le cancer du col de l'utérus est particulièrement accessible au dépistage. Il se prête à la prévention secondaire par la détection et le traitement des lésions pré-invasives. Les lésions pré-invasives du col de l'utérus sont le plus souvent asymptomatiques et inapparentes à l'examen gynécologique. Le dépistage repose sur un test cytologique, le frottis cervico-utérin. Il nécessite un prélèvement de cellules sur le col utérin au niveau de la jonction squamo-cylindrique, c'est-à-dire à la jonction entre l'exocol et l'endocol (endroit cible pour l'HPV).

Ce prélèvement se réalise en position gynécologique. Il est nécessaire d'accompagner le frottis cervico-utérin de certains renseignements utiles à l'anatomo-pathologiste pour son interprétation (date des dernières règles, type de contraception, grossesse en cours, accouchement récent, ménopause, traitement hormonal substitutif, antécédent de conisation ou d'hystérectomie).

À l'entrée dans le dépistage, il est recommandé de réaliser deux frottis cervico-utérin à un an d'intervalle, puis il est poursuivi au rythme de tous les 3 ans. Si un frottis cervico-utérins est jugé non satisfaisant, il doit être refait dans les 3 mois.

Population : le dépistage du cancer du col de l'utérus est proposé en France à toutes les femmes de 25 à 65 ans (à l'exception de la Guyane). Le dépistage des femmes de moins de 25 ans détecte une majorité de lésions qui n'évolueront pas jusqu'au stade de cancer, et entraînera des traitements inutiles avec des risques obstétricaux futurs (augmentation des menaces d'accouchements prématurés chez les patientes ayant eu une conisation).

La vaccination contre l'HPV ne se substitue pas au dépistage par frottis cervico-utérin. Les patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie subtotale pour une pathologie bénigne, les femmes enceintes de moins de 14 semaines d'aménorrhée ou ayant accouché depuis plus de 8 semaines sont éligibles au dépistage par frottis cervico-utérin si ce dernier est ancien (> 3 ans).

Technique : le prélèvement se réalise avec la patiente en position gynécologique, après mise en place au préalable d'un spéculum et visualisation du col utérin. Il se fait à l'aide d'une brosse/balai spécifique à la technique. La partie centrale est introduite dans le canal endocervical, ainsi la partie périphérique est au contact de la région exocervicale. Une rotation appuyée de 2,5 tours est effectuée. En cas de canal cervical étroit, il faut réaliser un deuxième prélèvement à l'aide d'un écouvillon ou d'une brosse spécifique. La brosse est ensuite rincée dans un liquide dédié (cytologie en milieu liquide). Ce prélèvement est indolore.

Classification de Bethesda : l'analyse cytologique des frottis cervico-utérins permet de classer les lésions selon le système Bethesda :
- absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (NIL/M) ;
- anomalies de cellules malpighiennes :
  - atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) ;
  - lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) ;
  - lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) ;
  - carcinome malpighien ;
- anomalies des cellules glandulaires :
  - atypies des cellules glandulaires (AGC) endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS) ;
  - atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie endocervicale ou sans autre précision (NOS) ;
  - adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS) ;
  - adénocarcinome.

2. Conduite à tenir en cas frottis cervico-utérin anormal

Un frottis cervico-utérin est considéré comme anormal si l'examen cytopathologique montre :
- pour les lésions malpighiennes : une anomalie de sévérité supérieure ou égale à ASC-US ou des atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée ;
- pour les lésions glandulaires : une anomalie de sévérité supérieure ou égale à AGC ou des atypies des cellules glandulaires.

Prise en charge : la prise en charge des frottis cervico-utérins classés ASC-US est soumise à plusieurs options (**fig. 1**).

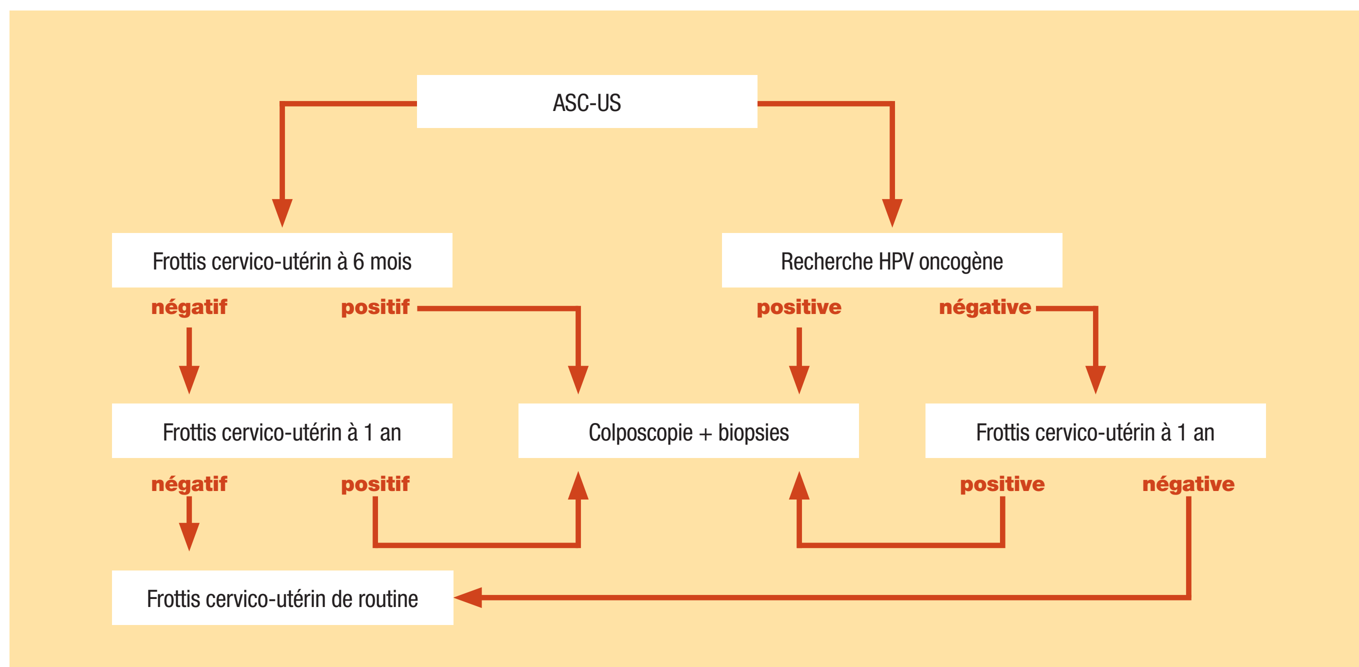


FIGURE 1 Arbre décisionnel ASC-US.

En cas de résultats supérieurs à ASC-US ou AGC, il convient de réaliser une colposcopie associée à des biopsies cervicales.

Colposcopie et biopsies : la colposcopie est un examen réalisé en consultation, qui consiste en une visualisation du col de l'utérus à l'aide une loupe binoculaire. Par le test à l'acide acétique et le test au Lugol, elle permet de repérer et d'examiner la zone de jonction anormale. Les zones les plus suspectes sont ainsi repérées et peuvent être biopsiées à l'aide d'une pince dédiée.

Ces biopsies se font sans anesthésie et n'entraînent que très rarement des complications. La colposcopie permet de caractériser les lésions et de les classer (col normal, modifications mineures ou majeures). La visualisation de vaisseaux atypiques, d'aspect caractéristique après acide acétique sont péjoratifs (**fig. 2 et 3**).

HPV et génotypage : la recherche d'HPV oncogènes n'est indiquée et n'est remboursée qu'en cas de frottis cervico-utérin classé ASC-US. La recherche des HPV en première intention n'est pas recommandée dans les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade en raison du taux élevé de positivité de ces lésions. La détection de l'ADN des HPV oncogènes repose sur deux techniques : l'hybridation en phase liquide ou l'amplification génomique par PCR. Le résultat de la recherche des HPV oncogènes est qualitatif.

Anatomo-pathologie

À la suite d'une biopsie cervicale, un résultat histologique est rendu par l'anatomo-pathologiste. Les différents résultats suivent la classification histologique de Bethesda. Le cancer du col de l'utérus se développe à partir de la jonction cylindro-malpighienne. Les carcinomes épidermoïdes représentent entre 80 et 90 % des lésions invasives. Dans 10 à 20 % des cas il s'agit d'adénocarcinomes développés à partir de la muqueuse cylindrique endocervicale.

1. Carcinome épidermoïde

Néoplasies intra-épithéliales cervicales (*cervical intra-epithelial neoplasia* [CIN]) : les CIN se développent au niveau de la zone de jonction cervicale. Elles sont caractérisées par une désorganisation architecturale et une prolifération de cellules atypiques plus ou moins différenciées. La sévérité de la lésion est évaluée par la hauteur des anomalies cellulaires dans l'épithélium.

On distingue trois types de CIN :

– CIN1 : dysplasie légère, extension au premier tiers inférieur de l'épithélium ;
– CIN2 : dysplasie modérée, extension au deux tiers inférieur de l'épithélium ;
– CIN3 : dysplasie sévère ou carcinome *in situ*, extension à la totalité de l'épithélium.

Les CIN constituent un éventail de lésions qui commencent par des modifications mineures (CIN1) et qui progressent vers les CIN2 et 3. Cette évolution n'est pas toujours progressive, et dans certains cas la lésion peut persister ou régresser. Les chances de régression sont plus importantes pour les CIN1. On estime que 1 % des CIN1 et 10 à 15 % des CIN2 vont progresser vers un cancer invasif en l'absence de traitement. Pour les CIN2 et 3, la durée d'évolution vers l'invasion est de 2 à 20 ans (**fig. 4**).

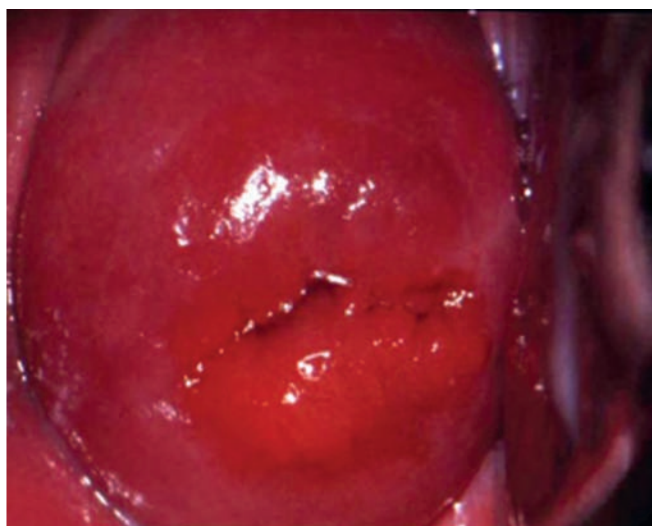


FIGURE 2 Col sans préparation.

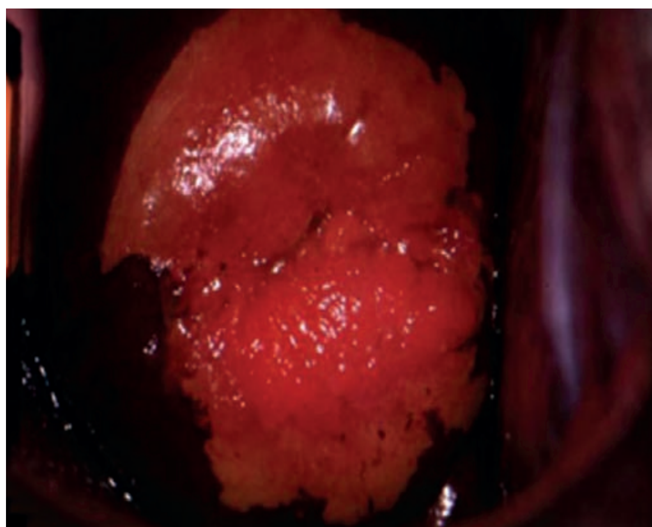


FIGURE 3 Col après application d'acide acétique et de Lugol.

Carcinome micro-invasif et invasif : le passage au carcinome est marqué par une rupture de la membrane basale et une invasion du stroma par les cellules malignes. Le potentiel métastatique de la lésion est encore très limité mais il augmente avec l'étendue de la lésion, la profondeur de l'invasion et l'envahissement lymphovasculaire (présence d'emboles lymphovasculaires). Il correspond au stade IA de la classification FIGO avec respectivement le stade IA1 (profondeur d'invasion inférieure à 3 mm) et le stade IA2 (profondeur d'invasion entre 3 et 5 mm).

Carcinome invasif : macroscopiquement, les cancers invasifs peuvent être végétants, endophytiques ou ulcérants. Ils sont classés en fonction du degré de différenciation liée à la kératinisation, au pléomorphisme nucléaire et à l'activité mitotique.

2. Adénocarcinome

L'HPV est également impliqué dans la cancérogenèse de ces lésions. Les adénocarcinomes sont précédés d'atypies glandulaires qui constituent les lésions précancéreuses. Contrairement aux lésions malpighiennes, il n'existe pas différents stades d'atypies glandulaires.

Diagnostic

1. Circonstances de découverte

Les lésions pré-invasives sont asymptomatiques et inapparentes à l'examen au spéculum fait à l'œil nu. Elles sont dépistées pour le frottis cervico-utérin. Par le test à l'acide acétique et le test au Lugol, la zone de jonction est visualisable. Lorsque la colposcopie est satisfaisante, les zones les plus suspectes peuvent être biopsiées.

Les signes cliniques les plus habituels du cancer du col de l'utérus sont les métrorragies post-coïtales et les leucorrhées purulentes ou hématiques. Les métrorragies peuvent aussi se présenter sous la forme de saignements intermenstruels anormaux. D'autres symptômes, comme les douleurs pelviennes, les troubles urinaires ou rectaux, les troubles vasculaires des membres inférieurs et pelviens ne se voient que dans les formes avancées.

2. Examen clinique

À l'interrogatoire, la symptomatologie correspond aux circonstances de découverte avec recherche de signes d'extension pelvienne. Les antécédents médicaux, chirurgicaux et surtout gynéco-obstétricaux doivent faire rechercher des facteurs de risque du cancer du col de l'utérus.

L'examen clinique comporte un examen général portant sur l'abdomen, les aires ganglionnaires et un examen gynécologique. Celui-ci comporte la pose d'un spéculum afin d'exposer le col de l'utérus (**fig. 5**) et un toucher vaginal. S'y associe dans les formes avancées un toucher rectal (toucher bi-digital).

Dans les formes asymptomatiques, peu invasives ou quand la tumeur se développe au niveau de l'endocol, le col peut paraître macroscopiquement normal. Les lésions évocatrices de cancer du col de l'utérus peuvent être : une large ulcération à bords irréguliers saignant au contact, une forme végétante, une forme infiltrante avec une induration déformant le col.

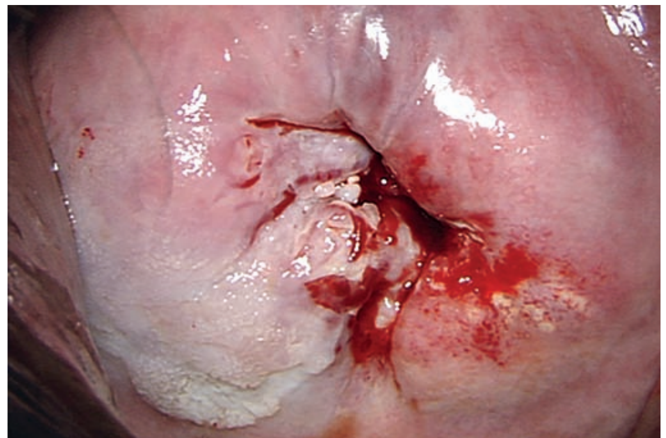


FIGURE 5 Cancer du col utérin chez une patiente de 51 ans.

Le diagnostic est affirmé par la biopsie cervicale centrée sur la zone lésionnelle, elle peut être effectuée sous guidage colposcopique ; le diagnostic peut aussi être fait sur une pièce de conisation réalisée pour une CIN. Devant un col macroscopiquement anormal, un résultat de frottis cervico-utérin normal ne suffit pas à exclure le diagnostic de cancer du col.

Le toucher vaginal retrouve une induration et/ou une déformation du col. L'examen rectovaginal est essentiel pour connaître l'extension pelvienne du cancer : paramètres, ligaments utéro-sacrés, bas rectum.

3. Bilan loco-régional

Imagerie : l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne préthérapeutique (débutant sous les pédicules rénaux et allant jusqu'à la symphyse pubienne ou IRM lombo-pelvienne) est l'examen de référence (**fig. 6**). Elle permet l'évaluation précise de la taille, de l'extension tumorale aux paramètres et d'un éventuel envahissement des organes de voisinage et aux ganglions pelviens et lombo-aortiques. En cas de doute à l'IRM, et notamment pour les tumeurs de taille

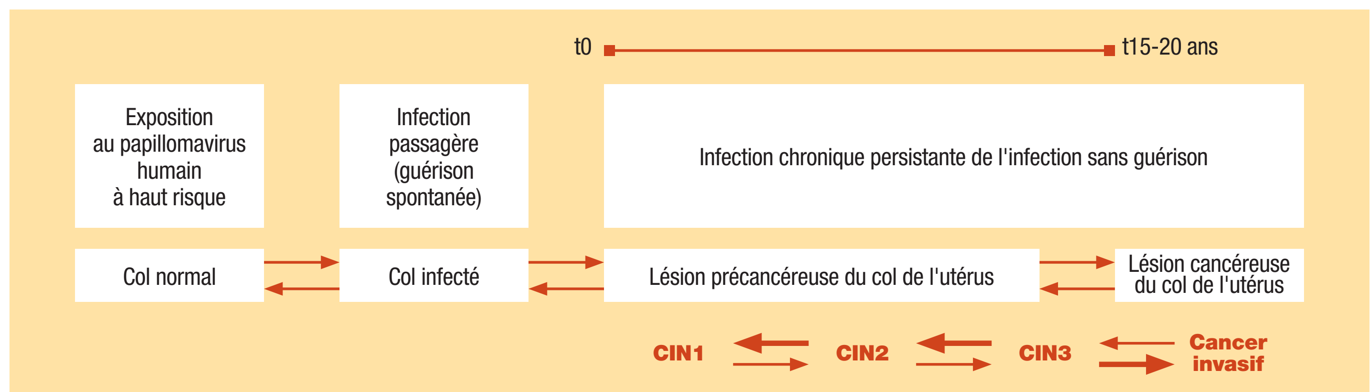


FIGURE 4 Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus et de l'infection par HPV.

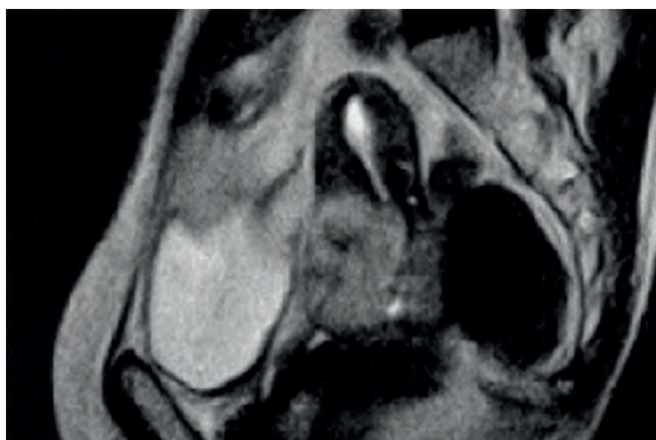


FIGURE 6 IRM pelvienne révélant une tumeur du col utérin.

importante avec une suspicion clinique d'envahissement régional, une cystoscopie et/ou une rectoscopie peuvent être réalisées.

La tomographie par émission de positons au 18 fluoro-deoxy-glucose (TEP-TDM au FDG) peut être proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour le bilan d'extension à distance, notamment pour les tumeurs de plus de 4 cm (à partir du stade IB2).

Il convient de souligner que la tomodensitométrie (TDM) pelvienne n'est pas recommandée pour l'évaluation de la taille tumorale et l'extension tumorale. La réalisation d'une urographie intraveineuse n'est plus recommandée, mais l'uroscanner peut être envisagé dans certaines situations.

Biologie : pour les cancers épidermoïdes, le dosage du SCC (*squamous cell carcinoma*) peut être utile pour le suivi ultérieur. Aucun autre marqueur n'est recommandé à titre systématique.

Le bilan biologique, qui est à adapter en fonction du terrain et de la nature du prélèvement, inclut en particulier un hémogramme, un bilan hépatique, un bilan rénal.

4. Classification FIGO et pronostic

La classification la plus largement utilisée est la classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) qui est basée sur l'examen clinique. Elle ne prend pas en compte les résultats du bilan radiologique complémentaire (**tableau 1**).

Le pronostic dépend essentiellement du stade, du volume tumoral et de l'envahissement lymphatique. Le taux de survie relative à 5 ans est de 84 à 93 % pour les stades I, de 73 à 75 % pour les stades II, de 59 à 68 % pour les stades III et de 35 % pour les stades IV.

Stratégie thérapeutique

Elle dépend essentiellement du stade de la maladie.

1. Chirurgie

CIN : le traitement immédiat des lésions de CIN1 diagnostiquées sur biopsie n'est indiqué qu'en cas de colposcopie non satisfaisante (jonction non vue), avec un frottis initial ASC-H ou HSIL, par conisation. Hormis ce cas, les CIN1 ne sont traités qu'en cas de persistance de frottis pathologique et/ou de présence d'HPV à 18 mois. Dans ce cas, un traitement par vaporisation laser est préférable. Dans tous les autres cas, lorsqu'un diagnostic de CIN1 est fait avec colposcopie satisfaisante (jonction vue), une surveillance à 12 et 18 mois par frottis et recherche HPV est réalisée.

Pour les CIN2 et 3, un traitement par conisation est recommandé compte tenu du fort potentiel d'évolution péjorative.

Cancer invasif : l'intervention de référence pour le carcinome invasif est la colpohystérectomie élargie aux paramètres associée à une lymphadénectomie pelvienne. Cette intervention peut être réalisée par cœlioscopie, laparotomie (intervention de Wertheim) ou par voie vaginale (intervention de Schauta). Enfin, il peut être réalisé des pelvectomies antérieures emportant la vessie ou postérieure emportant le rectum, voire des pelvectomies totales (antérieure et postérieure) en cas d'atteinte de ces organes.

TABLEAU 1 **Classification clinique des cancers du col utérin selon la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO)**

Stade I : localisation stricte au col	
IA	Carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope) IA1 : envahissement du chorion ⩽ 3 mm, largeur ⩽ 7 mm IA2 : envahissement du chorion > 3 mm et < 5 mm, largeur ⩽ 7 mm
IB	Cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du IA2 IB1 : lésion ⩽ 4 cm de diamètre maximal IB : lésion > 4 cm de diamètre maximal
Stade II : extension extra-utérine, mais sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin	
IIA	Extension vaginale sans atteinte des paramètres IIA : lésion ⩽ 4 cm de diamètre maximal IIA2 : lésion > 4 cm de diamètre maximal
IIB	Extension vaginale avec atteinte d'ua moins un des paramètres
Stade III : cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet	
IIIA	Cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes
IIIB	Cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet
Stade IV : invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne	
IVA	Extension à la muqueuse de la vésicale et/ou à la muqueuse rectale
IVB	Métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres)

La lymphadénectomie lombo-aortique peut être indiquée dans deux situations : l'envahissement ganglionnaire pelvien prouvé après colpohystérectomie élargie aux paramètres et lymphadénectomie pelvienne ou en cas de stade supérieur au stade IB2 associé à un TEP-TDM au FDG sans fixation lombo-aortique et avant tout traitement.

2. Curiethérapie, radiothérapie, chimiothérapie

La curiethérapie à haut débit de dose (2 à 3 grays/minute) consiste en une application de sources radioactives dans le vagin au contact de la tumeur ou sur le fond vaginal en cas de chirurgie première.

La radiothérapie pelvienne traite le pelvis, les paramètres, l'utérus, mais aussi les ganglions pelviens voire lombo-aortiques si l'aire d'irradiation remonte jusqu'aux pédicules rénaux.

Ces deux types d'irradiation sont souvent associés pour une dose totale de 60 grays.

La chimiothérapie a un double objectif : améliorer le contrôle locorégional en facilitant la chirurgie ou en améliorant l'efficacité de la radiothérapie (chimiosensibilisation) et ainsi augmenter la survie globale des patientes. La chimiothérapie comporte des sels de platine.

3. Modalités décisionnelles

Les stratégies thérapeutiques sont décidées en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction de l'état général de la patiente (statut ASA, comorbidité, bilan oncogériatrique) et du stade de la maladie.

En cas de stade IA, il existe une indication à une chirurgie première (colpohystérectomie élargie aux paramètres et curage pelviens pour les stades IA2) plus ou moins suivie d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie concomitantes en fonction de l'envahissement ganglionnaire. Dans les stades IA1 sans emboles lymphovasculaires et chez les patientes désireuses de conserver leur fertilité, la conisation en marges saines peut être suffisante.

En cas de stade IB1, il n'existe pas de traitement standard. Le traitement chirurgical est indiqué en association avec une irradiation pelvienne (radiothérapie externe et curiethérapie) et une chimiothérapie qui peuvent être réalisées en situation néo-adjuvante (avant la chirurgie) ou en situation adjuvante (après la chirurgie). Le traitement conservateur de type trachélectomie peut être envisagé pour des tumeurs de moins de 2 cm chez des patientes désireuses de grossesse.

Pour les stades IB2 et supérieurs, le traitement de référence est la radiochimiothérapie concomitante ; la chirurgie première n'est pas indiquée. L'aire d'irradiation pelvienne et/ou lombo-aortique dépend des résultats d'imagerie (TEP-TDM au FDG, IRM) et/ou sur les résultats d'une lymphadénectomie lombo-aortique (cœlioscopique rétropéritonéale). Les indications et modalités de la chirurgie de complément (hystérectomie jusqu'à la pelvectomie totale) sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Pour les stades IVB, la thérapeutique repose sur la chimiothérapie et la radiothérapie, mais ces situations sont exceptionnelles.

Prévention

1. Dépistage organisé, Plan cancer (2014-2019)

L'incidence du cancer du col continue à diminuer alors que le taux de couverture du dépistage se stabilise autour de 60 %. Plus d'un tiers des femmes ne font donc pas l'objet d'une surveillance adéquate et parmi celles-ci essentiellement les femmes ayant les niveaux d'études, de revenus et d'activité professionnelle les plus faibles. L'augmentation du nombre de lésions précancéreuses diagnostiquées due à la mise en place d'un dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a été estimée à 27,5 %. Le dépistage organisé serait probablement un moyen efficace de lutter contre les inégalités sociales face à ce cancer. L'objectif principal du Plan cancer 2014-2019 est donc de lutter contre les inégalités de dépistage du cancer du col de l'utérus.

2. Vaccination anti-HPV

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains papillomavirus humains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France : un vaccin recombinant quadrivalent dirigé contre les papillomavirus humains de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil) et un vaccin recombinant bivalent dirigé contre les papillomavirus humains de génotypes 16 et 18 (Cervarix). En avril 2013, le Haut Conseil de la santé publique a modifié le calendrier vaccinal : il recommande la vaccination contre le papillomavirus humain des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus chez celles qui n'ont pas été vaccinées. Le schéma de primovaccination comporte trois doses de 0,5 mL administrées à t0, puis à 1 mois (bivalent) ou 2 mois (quadrivalent) et à 6 mois. L'efficacité du vaccin contre le papillomavirus humain est proche de 100 % sur l'infection par le papillomavirus humain consécutive aux génotypes visés par le vaccin concerné. Dans leur indication commune, ces deux vaccins ont montré leur efficacité en prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN2/3). Un schéma vaccinal à 2 doses est en cours d'évaluation. Ils sont également efficaces sur la prévention des lésions vulvaires, vaginales et anales liées aux HPV 16 et 18.

Surveillance

En cas de cancer du col de l'utérus, le rythme de la surveillance comportant un interrogatoire et un examen clinique (examen gynécologique avec toucher rectal) est de tous les 4 à 6 mois pendant 2 ans, tous les 6 mois les 3 années suivantes, puis 1 fois par an.

Chez les patientes ayant eu un traitement conservateur (trachélectomie élargie ou conisation), le frottis cervico-utérin de surveillance est systématique à 6 mois, 12 mois puis annuel.

Dans les autres situations, le frottis vaginal n'est pas recommandé à titre systématique, notamment chez les patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie en raison des difficultés de son interprétation dans ce cas. Néanmoins, le test HPV pourrait s'avérer intéressant pour le suivi et est en cours d'évaluation dans cette indication.

Il n'y a pas d'examens complémentaires d'imagerie systématique à envisager. Une IRM annuelle pendant 5 ans peut être proposée en cas de traitement conservateur (de type trachélectomie). La TEP-TDM au FDG peut être proposée en cas de point d'appel clinique. Pour les cancers épidermoïdes, en cas d'élévation initiale, un dosage du SCC peut être utile au suivi.



Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin

POINTS FORTS À RETENIR

- Le cancer du col de l'utérus est lié aux virus HPV (*human papillomavirus*) oncogènes, principalement les types 16 et 18.
- La vaccination anti-HPV permet de diminuer l'incidence des CIN2 et CIN3.
- Le dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin s'adresse à toutes les femmes de 25 à 65 ans, à un rythme triennal.
- Le Plan cancer 2014-2019 prévoit la mise en place d'un dépistage organisé du cancer du col.
- L'obésité est un facteur de risque du cancer de l'endomètre.
- Des métrorragies post-ménopausiques doivent faire suspecter un cancer de l'endomètre.
- La plupart des cancers de l'endomètre sont de type 1 (endométrioïdes), diagnostiqués à des stades précoces et sont de bon pronostic.

Tumeurs du corps de l'utérus

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique pelvien le plus fréquent en France. Il est suspecté devant des métrorragies post-ménopausiques qui doivent faire l'objet d'un bilan étiologique. Le pronostic favorable des stades localisés (survie relative à 5 ans = 95 %) renforce la nécessité d'un diagnostic précoce. Contrairement au cancer du col de l'utérus, il n'existe pas de dépistage du cancer de l'endomètre.

Épidémiologie

1. Incidence

Le cancer de l'endomètre se situe au 5e rang des cancers chez la femme en termes d'incidence avec 6 560 nouveaux cas estimés en 2011. Ce cancer survient généralement après la ménopause. L'âge moyen des patientes lors du diagnostic se situe autour de 68 ans.

2. Mortalité

La survie relative à 5 ans est globalement de 76 %. Pour un stade localisé et limité à l'utérus (près de 70 % des diagnostics), elle passe à 95 %. En 2009, le nombre de décès secondaires à un cancer de l'endomètre est estimé à 1 880 cas par an.

3. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont : l'exposition à un climat œstrogénique prolongé (premières règles précoces, ménopause tardive, infertilité, nulliparité, obésité, traitement par tamoxifène), l'hyperplasie endométriale atypique, le diabète, le syndrome HNPCC/Lynch (*human non polyposic colorectal carcinoma*), maladie héréditaire associée à un risque accru de cancer de l'endomètre.

Le syndrome HNPCC/Lynch est une maladie héréditaire autosomique dominante associée à un risque accru de cancers colorectal, de l'endomètre mais aussi de l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies biliaires et des voies urinaires.

Anatomo-pathologie

Les tumeurs épithéliales de l'endomètre, qui représentent plus de 90 % des cancers de l'endomètre, répondent à une classification histologique en 2 types.

1. Type 1

Ces tumeurs épithéliales de l'endomètre sont hormonodépendantes, souvent associées à une hyperplasie endométriale ; ces adénocarcinomes sont classés par l'Organisation mondiale de la santé (2003) en 3 grades architecturaux (grade 1 ⩽ 5 % ; grade 2 de 6 à 50 % ; grade 3 > 50 %) selon la proportion de plages solides et les atypies cytonucléaires.

Adénocarcinome endométrioïde : il s'agit de la forme classique, de loin la plus fréquente. Il existe quatre formes histologiques : avec différenciations malpighienne, villoglandulaire, sécrétoire ou ciliée.

Adénocarcinome mucosécrétant : il s'agit d'une tumeur rare posant le problème de diagnostic différentiel avec l'extension d'un adénocarcinome cervical, éventuellement avec une localisation secondaire d'un adénocarcinome d'origine ovarienne ou digestive.

2. Type 2

Il s'agit de tumeurs non hormonodépendantes. Ces tumeurs surviennent le plus souvent chez des patientes plus âgées et sur un endomètre atrophique, sont de haut grade et de moins bon pronostic que celles de type 1. On distingue les adénocarcinomes séreux papillaires (comparables à l'adénocarcinome ovarien), les adénocarcinomes à cellules claires, les tumeurs mixtes müllériennes malignes homologues ou hétérologues.

3. Mixte

L'adénocarcinome mixte est une association de type 1 et de type 2 dont la composante minoritaire est ⩾ 10 % ; au-delà d'une proportion de type 2 ⩾ 25 %, il est admis que le pronostic se rapproche de celui d'un adénocarcinome de type 2 « pur ».

Diagnostic

1. Circonstances de découverte

Par ordre de fréquence, le cancer de l'endomètre peut se manifester cliniquement par des métrorragies spontanées d'abondance en général moyenne, des leucorrhées (hydrorrhée, leucopyorrhée ou pyorrhée) accompagnées généralement de pertes sanguines leur donnant alors une coloration rosée.

Le cancer de l'endomètre est la première cause à évoquer devant des métrorragies post-ménopausiques même s'il ne représente que 10 à 15 % des causes de saignements post-ménopausiques. En effet, d'autres pathologies bénignes peuvent être à l'origine de ces saignements : polypes, hyperplasie de l'endomètre, atrophie.

Le diagnostic doit également être envisagé devant des métrorragies chez des femmes non ménopausées présentant des facteurs de risque. Le cancer de l'endomètre peut aussi être découvert au décours du suivi d'une patiente ayant un syndrome HNPCC/Lynch.

2. Examen clinique

L'interrogatoire permet notamment de préciser les antécédents personnels et familiaux (recherche du syndrome HNPCC/Lynch), les facteurs de risque et les comorbidités. Il recherche les symptômes pouvant évoquer un cancer de l'endomètre.

L'examen clinique comprend un examen abdomino-pelvien et ganglionnaire. L'examen gynécologique peut être difficile en cas d'atrophie du vagin post-ménopausique ou d'obésité. L'examen au spéculum permet notamment d'exclure une pathologie du col utérin et de visualiser des saignements d'origine utérine.

L'examen clinique est complété par une échographie pelvienne, sus-pubienne et endovaginale. Elle est réalisée à la recherche d'une hypertrophie endométriale qui impose alors une étude histologique de l'endomètre par biopsie.

La biopsie d'endomètre est un point capital de l'examen clinique et permet d'affirmer le diagnostic de cancer de l'endomètre. Elle est réalisée à l'aide d'une pipelle de Cornier ou à la canule de Novak pendant l'examen gynécologique, à travers le canal cervical par prélèvement tissulaire.

TABLEAU 2 **Classification FIGO des cancers de l'endomètre**

FIGO	Description	TNM (2009)
Stades I*	**Tumeur limitée au corps utérin**	**T1**
➥ IA	▮ Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	➥ T1a
➥ IB	▮ Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	➥ T1b
Stades II*	**Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus**	**T2**
Stades III*	**Extension locale et/ou régionale comme suit**	**T3 et/ou N1**
➥ IIIA	▮ Séreuse et/ou annexes**	➥ T3a
➥ IIIB	▮ Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	➥ T3b
➥ IIIC	▮ Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	➥ N1
➥ IIIC1	Ganglions pelviens	
➥ IIIC2	Ganglions para-aortiques ± ganglions pelviens	
Stades IV*	**Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance**	**T4 et/ou M1**
➥ IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	➥ T4
➥ IVB	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	➥ M1

* : grades 1, 2 ou 3 ; ** : les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification.

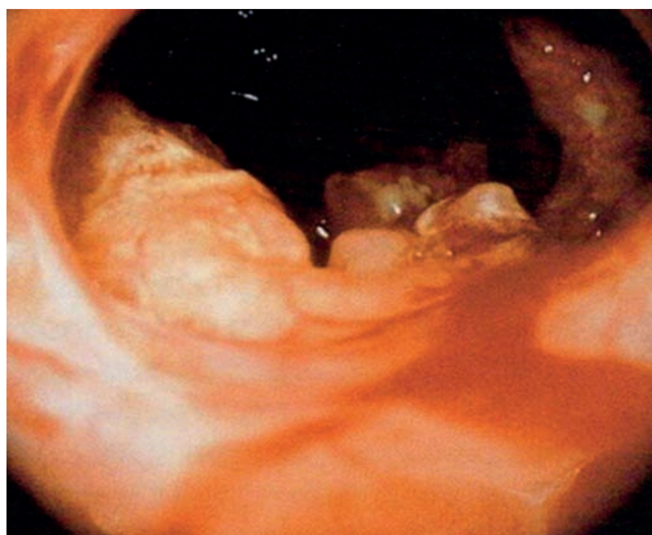


FIGURE 7 Aspect hystéroscopique caractéristique d'un carcinome endométrial.

En cas de discordance entre l'échographie pelvienne et la biopsie d'endomètre, une hystéroscopie diagnostique est à envisager (**fig. 7**). Cet examen, qui peut se réaliser en consultation dédiée, permet une visualisation directe de la cavité utérine et d'éventuelles lésions ainsi que leur extension possible au canal cervical.

3. Bilan loco-régional

L'IRM pelvienne (**fig. 8**) associée à une exploration des aires ganglionnaires lombo-aortiques est l'examen de référence. Cette IRM doit évaluer 5 paramètres : le volume tumoral, le degré d'infiltration myométriale, la présence d'adénopathies iliaques ou lombo-aortiques, l'atteinte éventuelle du col ou des organes de voisinage. L'estimation à l'IRM de l'infiltration myométriale contribue à poser l'indication d'une lymphadénectomie malgré les discordances connues entre son résultat et l'analyse de la pièce opératoire.

Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne peut être réalisée pour éliminer des localisations secondaires et l'exploration des aires ganglionnaires en cas d'impossibilité à réaliser une IRM, ou est systématiquement envisagée dans les types 2. L'imagerie thoracique (TDM thoraco-abdomino-pelvienne) et l'exploration hépatique (par échographie ou IRM) systématiques ne font pas partie du bilan d'extension loco-régionale sauf en cas de suspicion d'extension régionale.

Il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique du cancer de l'endomètre. Cependant, pour évaluer la réponse au traitement, le dosage initial du CA 125 peut être discuté en cas de suspicion d'extension régionale (stade III/T3 et/ou N1 ou plus), d'atteinte ovarienne ou de type 2 histologique.

4. Classification de la FIGO (tableau 2) et pronostic

Le pronostic dépend essentiellement du stade. Le taux de survie relative à 5 ans est de 88 à 92 % pour les stades I, de 69 à 86 % pour les stades II, de 6 à 42 % pour les stades III et de moins de 5 % pour les stades IV.

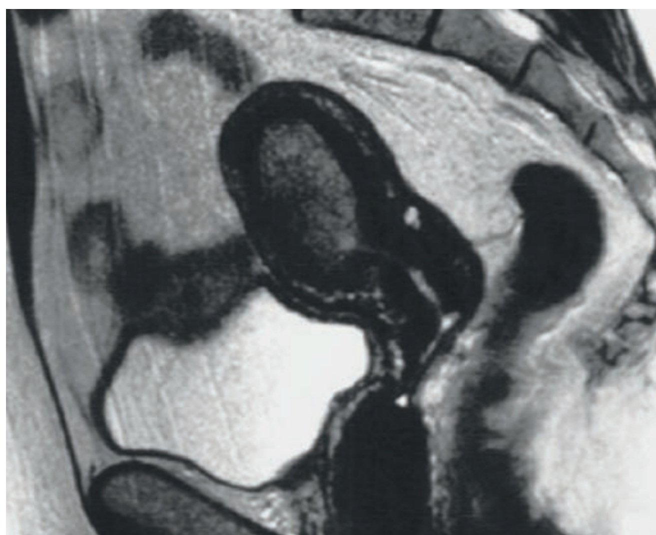


FIGURE 8 IRM révélant un cancer de l'endomètre.

Stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est définie avec l'ensemble du bilan d'extension en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence du cancer de l'endomètre tant que le stade et l'état de la patiente le permettent. Il s'agit généralement d'une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie (annexectomie) bilatérale. La réalisation de gestes supplémentaires (lymphadénectomie, omentectomie) dépend du stade clinique et surtout radiologique, du type histologique (1 ou 2) et du grade.

La voie d'abord dépend du stade de la maladie : la cœlioscopie est utilisée pour les stades précoces (stades I) qui représentent 70 % des cas de cancer de l'endomètre. La laparotomie est à privilégier en cas d'utérus de taille importante ou de contre-indication à la cœlioscopie.

2. Radiothérapie, curiethérapie, chimiothérapie

Une irradiation peut être réalisée par radiothérapie externe ou curiethérapie. La radiothérapie externe est réalisée au niveau du pelvis, et éventuellement au niveau de la région lombo-aortique en cas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique.

La curiethérapie vaginale postopératoire est effectuée préférentiellement à haut débit de dose.

Si une chimiothérapie est proposée, elle doit être administrée avant ou après la radiothérapie de façon séquentielle. Les protocoles couramment utilisés utilisent des sels de platine et des taxanes.

Surveillance

Le suivi des patientes traitées pour un cancer de l'endomètre repose sur l'examen clinique qui comprend un examen gynécologique avec exploration de la totalité du vagin, les touchers pelviens et la palpation des aires ganglionnaires. Il n'y a pas d'indication pour des examens d'imagerie, de biologie ou des frottis vaginaux systématiques.

L'intensité du suivi dépend du stade : tous les 4 à 6 mois, durant les 3 premières années, puis annuellement pour les stades I et II ; tous les 4 à 6 mois, durant les 5 premières années, puis annuellement pour les stades III et IV.•

G. Vannieuwenhuyse et O. Graesslin déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

L'item « Tumeurs du col utérin et du corps utérin » fait partie du module de cancérologie. Pour ce module, il n'est pas demandé de connaître en détail les différents traitements et leurs indications mais seulement les grands principes de la prise en charge (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

Cet item inclut la question du dépistage du cancer du col à travers le frottis cervico-utérin (prévention secondaire). Cet item pourrait donc faire l'objet d'un dossier, en particulier autour d'une question de santé publique et plus précisément du dépistage. Il faut donc connaître en détail les modalités du dépistage par frottis cervico-utérin (Plan cancer 2014-2019) et la prise en charge des frottis pathologiques.

Plus largement, des questions sur l'intérêt (impact sur la santé des populations…) et les modalités d'un dépistage peuvent être demandées, et l'exemple du cancer du col est particulièrement intéressant.
Les mesures de prévention primaire (vaccination anti-HPV) méritent également d'être bien connues (recommandations du HCSP).
Pour la partie « Tumeur du corps utérin », un dossier clinique peut vous être soumis sous la forme d'une démarche diagnostique devant des métrorragies :
- que recherchez-vous à l'interrogatoire ?
- quelle est votre démarche clinique (attention ! la biopsie fait partie de l'examen clinique) ?
- quels examens complémentaires demandez-vous ?
- quel est votre diagnostic ?

Cet item ne peut faire *a priori* l'objet d'un dossier complet ; il peut cependant s'associer à des questions de santé publique, ou avec une autre problématique clinique : conduite à tenir devant des métrorragies, cancer du sein (patientes traitées par tamoxifène), cancer digestif (syndrome de Lynch)…



Retrouvez toutes les réponses et les commentaires sur
www.etudiants.larevuedupraticien.fr
OK

Du nouveau sur la peste galénique

Sous le règne de l'empereur Marc Aurèle (121-180), une épidémie de variole cataclysmique dévasta le monde antique. Des découvertes récentes attestent l'importance de l'événement et de ses conséquences.

par **Danielle Gourevitch*,** avec la collaboration de **Philippe Charlier****

Mon livre *Limos kai loimos. A study of the galenic plague*,[1] publié en 2013 à Paris chez De Boccard, étudie la réalité pathologique et le trajet de la première épidémie de variole en Occident, venue de Mésopotamie, gagnant l'ensemble de l'Asie Mineure, les pays de la mer Noire (le Pont-Euxin), la Grèce, la Propontide et les Balkans, la Dalmatie et l'Istrie, l'Italie, une partie des Gaules, la Germanie et la Bretagne, l'Égypte où la baisse de population fut particulièrement grave et visible, l'Afrique (du Nord) et l'Espagne. Cette « peste » ravageuse a suivi son chemin épidémique naturel, dans les lieux suffisamment peuplés, mais sa propagation a été gravement favorisée par le lent retour dans leurs garnisons d'origine, parfois fort lointaines (notamment sur le Rhin), des armées fatiguées et amoindries de Lucius Verus après la victoire coûteuse que fut la prise de Ctésiphon en Mésopotamie, en 166 de notre ère. Elle fut favorisée aussi par un état alimentaire fort éloigné de la perfection, dans la population générale plus encore qu'à l'armée, et par des changements climatiques, sérieusement envisagés par certains historiens, mais qui restent à démontrer dans le détail.

Cette épidémie est une « peste » selon le vocabulaire antique (*loimos* en grec, *pestis* ou *pestilentia* en latin) ; elle est dite antonine parce que survenue sous la dynastie des Antonins, essentiellement du temps de l'empereur Marc Aurèle ; je préfère la dire galénique, parce qu'elle a été décrite et soignée par son contemporain, Galien, médecin de langue grecque, né à Pergame mais pratiquant surtout à Rome, qui en parle de-ci de-là, et particulièrement, comme victime directe, dans son traité tout récemment découvert à Thessalonique, parmi les trésors du monastère des Vlatades, entré dans le Corpus galénique sous le titre latin *De indolentia*.[2]

Les analyses archéo-botaniques et archéo-entomologiques en ce qui concerne particulièrement l'alimentation, les textes historiques et médicaux, le monnayage et les papyrus, les documents administratifs (militaires et fiscaux), les inscriptions attestées dans les carrières de pierres et dans les mines, ou encore les inscriptions sacrées dans les sanctuaires, les camps ou les demeures, ainsi que les amulettes, permettent de suivre les pas de l'armée de Verus dans son itinéraire de la mort. Et c'est dans ce cadre épigraphique que des témoignages non utilisés dans le livre sont à insérer.

En effet, depuis l'écriture de l'ouvrage, deux inscriptions en grec ont été publiées ou republiées, et commentées, allant parfaitement dans le sens de ma démonstration. De tels documents épigraphiques dont l'authenticité ne fait pas de doute et dont la datation est fiable sont ce qu'on a de mieux pour ce genre de problème historique, car ils sont en quelque sorte bruts d'interprétation doctrinale (tout comme peut l'être l'iconodiagnostic en face des images).[3] Les témoignages ostéo-archéologiques s'enrichissent aussi, bien qu'encore rares ou douteux, en l'absence d'étude paléogénétique complémentaire permettant de typer l'agent infectieux ayant causé la mort quasi simultanée de milliers d'individus.

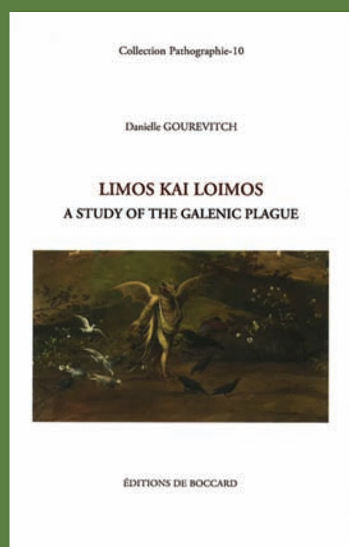
L'apport de l'archéo-anthropologie (par Philippe Charlier)

Les arguments archéo-anthropologiques d'une telle catastrophe sont désormais bien définis :[4] sépultures multiples

* École pratique des hautes études, 75005 Paris, France. dgourevitchbis@gmail.com
** Équipe d'anthropologie médicale et médico-légale (UVSQ, université Paris Descartes EA 4569, AP-HP), UFR des sciences de la santé, 78180 Montigny-Le-Bretonneux. philippe.charlier@uvsq.fr

(mass graves), simultanéité des décès, simultanéité des dépôts de cadavres (méthodes d'anthropologie de terrain, utilisation de l'outil stratigraphique, éventuel apport de la dendrochronologie), confirmation des causes de décès d'origine infectieuse (biologie moléculaire, lésions spécifiques en paléopathologie).

De récentes fouilles*, menées selon le protocole de l'anthropologie de terrain, dans les catacombes des saints Pierre et Marcellin, ont porté sur des corps considérés initialement comme ceux de martyrs chrétiens. Le site se trouve sur la *Via Labicana*, à 3 kilomètres au sud-est des murailles de Rome, au niveau du mausolée d'Hélène, mère de Constantin. Il s'étend sur un réseau de 4,5 kilomètres environ, répartis sur trois niveaux, et pourrait avoir accumulé près de 25 000 cadavres au total. En 2005-2008, ce sont 315 squelettes qui furent découverts dans plusieurs pièces attenantes, répartis sur près d'un mètre d'épaisseur. Le caractère simultané (ou dans un temps très court) de ces dépôts de cadavres était net ; ainsi, le dégagement exhaustif de deux ensembles (T16 et T18) a permis de trouver un total de 162 corps (84 + 78 respectivement) déposés côte à côte et de façon superposée sur une douzaine de niveaux. Fondée sur cette exploration partielle, l'évaluation du nombre restant de sujets déposés dans ces chambres funéraires a été évalué à près de 3 000, tous dans un très mauvais état de conservation squelettique. Dans la limite de la représentativité de l'échantillon fouillé, les corps de la catacombe correspondraient majoritairement à de jeunes adultes, souvent féminins (seulement 27,5 % d'hommes), avec une faible part d'enfants (14 immatures de moins de 10 ans dans la structure T16, seulement 6 dans la structure T18).[5] Les cadavres ne semblaient pas avoir été déposés avec grand soin, certains adultes et immatures étant en décubitus latéral, voire en procubitus. Si aucune lésion paléopathologique n'a permis de confirmer l'hypothèse de martyrs chrétiens, des pratiques funéraires tout à fait originales ont été mises en évidence : corps recouverts de plâtre et de particules d'ambre de la Baltique, accompagnés de linceuls et de fils d'or (suggérant un statut social élevé). Un corps a été daté au carbone 14 entre 28 et 132 apr. J.-C., confirmant le caractère très précoce de cet ensemble, et donc l'antériorité du dépôt par rapport à la vocation funéraire chrétienne du site, avant l'apparition des premières persécutions. Dès lors, l'hypothèse des archéologues est celle d'une crise épidémique de très grande ampleur ou d'une succession de crises espacées dans le temps avec persistance d'un lieu d'inhumation précis pour une catégorie sociale particulière de la population romaine. Dans l'attente d'une confirmation par génétique moléculaire, les agents infectieux potentiellement incriminés sont ceux de la peste, du typhus et de la variole. Cette première datation n'exclut pas pour autant, dans l'hypothèse de dépôts répartis dans le temps, une identification des squelettes les plus en surface avec les victimes de la peste galénique.[6]

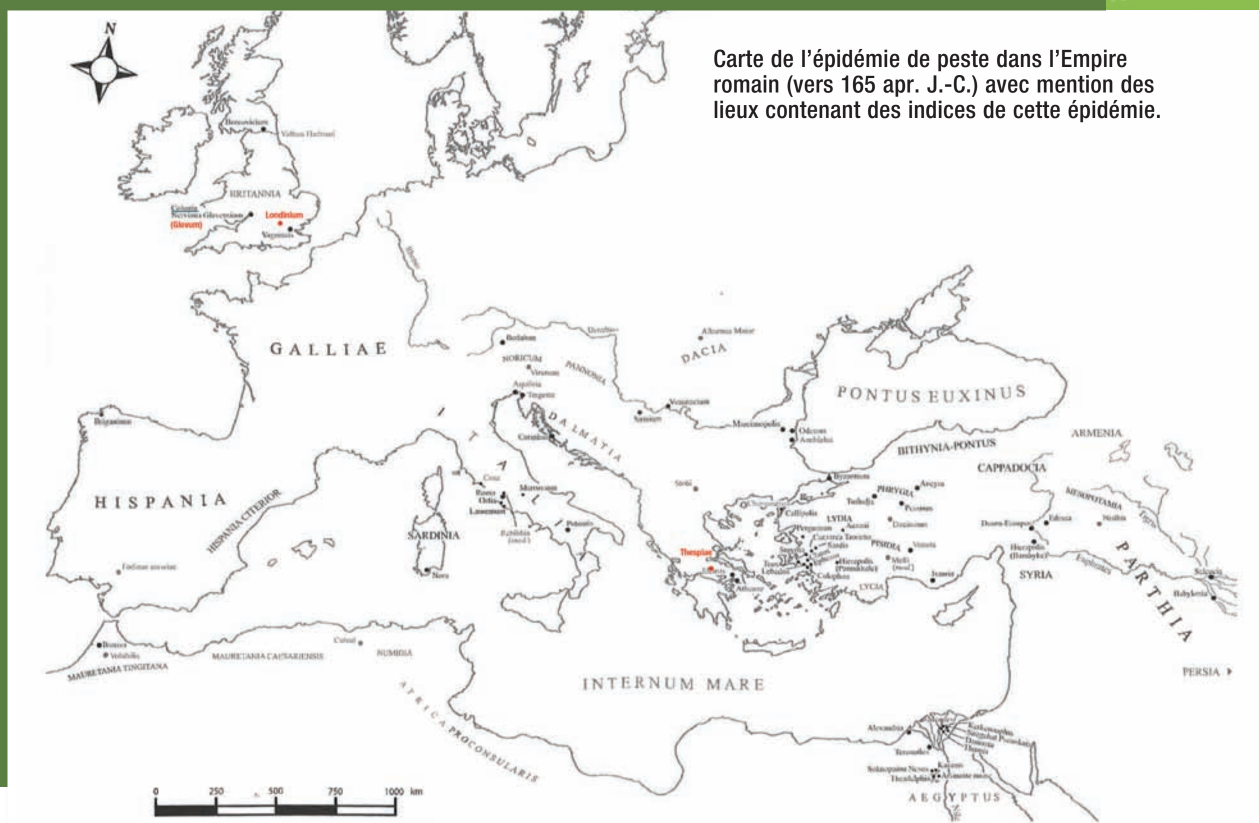


Cette situation était déjà décrite dans *Limos kai loimos*, mais pas la fosse commune découverte à Gloucester (Angleterre) [ancienne *Colonia Nerviana Glevensium* ou *Glevum*], avec 73 sépultures simples à inhumation et à crémation, très vraisemblablement des victimes de cette épidémie. Il s'agit d'une imposante cavité de 3,5 m² pour 0,85 m de profondeur contenant les restes de 91 individus des deux sexes et de tous âges. L'ensevelissement a été particulièrement hâtif, compte tenu des données de l'anthropologie de terrain, avec des empilements sans soin, et même parfois des enchevêtrements corporels ; aucune lésion traumatique ne fut identifiée lors de l'étude paléopathologique et l'enquête paléogénétique n'a pas encore permis d'identifier d'agent pathogène précis, *a fortiori* l'orthopoxvirus.[7]

En Grèce, en Béotie, à Thespies, des difficultés militaires

J'avais malheureusement omis le premier document épigraphique, bien qu'il eût été publié dès les années 1930[8] et qu'il fût entré dans le *Supplementum Epigraphicum Graecum* avec la cote 39, 456 ; il vient heureusement d'être repris par Christopher P. Jones, publié et analysé sous le titre *Recruitment in time of plague : the case of Thespiae* dans le recueil d'Elio Lo Cascio, *L'impatto della 'peste*

* Fouilles (2005-2008) dirigées par Dominique Castex et Philippe Blanchard, suite à une première campagne de Raffaella Giuliani (2003) ; collaboration scientifique entre la Commission pontificale d'archéologie sacrée (Vatican), le CNRS, l'École française de Rome, l'INRAP et la Maison des sciences de l'homme d'Aquitaine.



Carte de l'épidémie de peste dans l'Empire romain (vers 165 apr. J.-C.) avec mention des lieux contenant des indices de cette épidémie.

antonina'.[9] L'inscription se place dans une fourchette qui correspond exactement aux dates de l'épidémie ; le doute n'est pas permis grâce à ce qu'on appelle la titulature impériale, c'est-à-dire les noms accordés à l'empereur régnant au fur et à mesure de ses victoires : ici Marc Aurèle est seul au pouvoir après la mort de Lucius Verus en 169, et qualifié notamment de vainqueur des Parthes *(Parthicus)*, titre acquis en 166, mais pas encore de vainqueur des Germains, *Germanicus*, titre qu'il n'acquerra qu'en 172. Il s'agit d'une liste de jeunes recrues volontaires, environ 80, de Thespies, au sud de la Béotie, en Grèce centrale, précédée d'un décret indiquant les circonstances de ce recrutement et les privilèges y afférant, des « honneurs » et des distributions obtenus à l'issue de longues négociations avec les autorités impériales : ils sont accordés à des citoyens d'une cité grecque libre, alors que ceux-ci ne sont pas au niveau social habituellement obligatoire, ce qui témoigne d'un besoin crucial de renforcer les troupes. D'une façon parallèle et pour les mêmes raisons, l'empereur quelques années plus tard accordera à des Athéniens des privilèges au-dessus de leur rang social, Athènes, capitale et port maritime, ayant rempli toutes les conditions pour être frappée par la maladie. On notera qu'un médecin accompagne la petite troupe, circonstance très particulière, non encore élucidée, et qui pourrait être en rapport avec la situation sanitaire.

Une amulette grecque à Londres

Le deuxième document épigraphique est cette fois réellement nouveau, édité et présenté par R.S.O. Tomlin, sous le titre *Drive away the cloud of plague: a Greek amulet from Roman London*, dans un volume d'hommage (encore un) à la grande archéologue anglaise Lindsay Allison-Jones, spécialiste du petit objet en archéologie *romano-british*.[10] Une amulette d'étain inscrite de vers grecs, truffés de mots magiques, tels que Abrai, Barbasô, Barbasôch, Barbasôth, avec des fautes dues probablement au bilinguisme du graveur occidental, a été découverte en 1989 à Londres *(Londinium)* au confluent de la Tamise et du Walbrook (aujourd'hui souterrain, mais contribuant à maintenir l'humidité du terrain). Elle est actuellement exposée au *Museum of London* avec le numéro d'inventaire 941. Elle présente quelques fautes de langue. Matériellement on peut dire qu'elle est en très bon état, avec ses 30 lignes de lettres grecques, malgré quelques confusions avec l'alphabet latin, gravées au *stilus*, pour être suspendue, enroulée, directement ou dans un étui, au cou d'un certain Demetrios, inconnu par ailleurs, pour le protéger de la maladie. Après réflexion et correction, on peut traduire comme suit : *« (toi…) de forme divine, chasse le bruit de la peste qui fait* rage, *apportée par l'air* (suivent deux mots incompré-

hensibles), *qui fait pénétrer la douleur, qui alourdit l'esprit, qui détruit les chairs, qui fait fondre le corps, chasse-la du fond des vaisseaux. Phébus à la chevelure non coupée, chasse le nuage de la peste. Phébus, archer… Le seigneur Phébus a ordonné aux mortels de se passer de* (mot incompréhensible) ».

La découverte est sensationnelle, car le texte poétique originel de cette amulette provient de l'Orient romain, Asie Mineure et bords de la mer Noire par où était passée l'épidémie. Il est attribué par l'écrivain Lucien (né vers 120, mort après 180) au faux prophète Alexandre dit d'Abonotichos, qui lança le culte de Glycon, le serpent à tête semi-humaine, espèce de réincarnation d'Asclépios, fils d'Apollon dans la lointaine Paphlagonie (au nord de l'actuelle Turquie sur la rive asiatique de la mer Noire), lequel se propagea jusqu'à Rome, jusqu'à la cour impériale-même, et dans tout l'espace danubien et la Syrie. Dans son *Alexandre*, 36, le prophète, selon l'écrivain de Samosate, aurait affirmé : *« Phébus à la chevelure non coupée chasse le nuage de la peste »*. L'inscription syrienne fragmentaire de ce texte n'est pas une amulette, mais était gravée sur une maison à Antioche de Syrie, sous forme d'une affirmation ou d'une constatation, au mode indicatif.

On notera dans la version britannique le choix de l'impératif pour le verbe chasser, supplication dans la crainte de ce qui peut arriver ou supplication devant un état de fait, quelque chose de bien différent du charme qui constate la toute-puissance divine. Cette amulette ne prouve évidemment pas la présence réelle de la peste, mais bien la peur de quelque chose qu'on connaissait assez pour en être gravement effrayé, puisque c'était une maladie nouvelle contre laquelle les médecins ne pouvaient lutter que par des comparaisons diagnostiques avec d'autres maladies, au point que le patient potentiel devait recourir à une pratique peu conformiste mais assez banale, celle des amulettes ; dans ce cas particulier, le pendentif inscrit est exceptionnellement intéressant par son haut niveau culturel. Cette « peste » est par l'air apportée et arrive en nuage ; on la retrouve caractérisée de la même façon sur une épitaphe d'Aezanoi (Turquie) : ce n'est pas là une image banale, mais au contraire une image particulièrement bien adaptée à la transmission de cette maladie contagieuse en bonne part par les voies respiratoires : le virus de la variole, en effet, se transmet directement d'homme à homme essentiellement par contact avec les sécrétions respiratoires, et s'implante d'abord dans la muqueuse pharyngée ou respiratoire. L'examen médical que put pratiquer Galien révélait des lésions de la bouche et du pharynx, qu'il pensait pouvoir améliorer chez les malades de Rome par le bon lait de la région de Stabies.


DR

◄ Glycon, le serpent à tête humaine.

Ces nouveaux documents épigraphiques et paléopathologiques contribuent à préciser une situation culturelle où les réponses à la maladie peuvent être plurielles (religieuses, magiques, rationnelles) sans être forcément concurrentielles, devant une épidémie sans précédent à tous les sens de l'expression, dans un empire encore tout-puissant mais déjà fragilisé par son ampleur. *Thespiae*, *Londinium* et *Glevum* sont donc à colorer de rouge sur la carte. •

RÉFÉRENCES

1. **Limos kai loimos.** A study of the galenic plague. Paris: De Boccard, coll. Pathographie (dir. Philippe Charlier), 2013.
2. De indolentia (Ne pas se chagriner). éd. Véronique Boudon-Millot et Jacques Jouanna avec la collaboration d'Antoine Pietrobelli. Paris : Les Belles Lettres, 2010.
3. **Gourevitch D.** L'iconodiagnostic et l'histoire des maladies dans le monde gréco-romain. In : Ostéo-archéologie et techniques médico-légales. Tendances et perspectives. Pour un manuel pratique de paléopathologie humaine, dir. Philippe Charlier. Paris, De Boccard, 2008: 577-87.
4. **Duday H.** Les preuves archéologiques d'une crise brutale de mortalité: simultanéité du dépôt de cadavres, simultanéité des décès? In : Castex D, Cartron I (dir.). Épidémies et crises de mortalité du passé. Actes des séminaires (année 2005) de la Maison des sciences de l'homme). Ausonius Éditions (études 15). Paris, De Boccard, 2007:15-21.
5. **Blanchard P, Castex D, Coquerelle M, Giuliani R, Ricciardi M.** A mass grave from the catacomb of Saints Peter and Marcellinus in Rome, second-third century AD. Antiquity 2007;81:989-98.
6. **Gourevitch D.** The Galenic plague: a breakdown of the imperial pathocoenosis (pathocoenosis and longue durée). Studies in History and Philosophy of Science 2005;27:57-69.
7. **Pearce J, Niblett R, Booth P.** Les nécropoles romaines en Grande-Bretagne. Nouvelles découvertes. Dossiers d'archéologie 2008;330:128-35.
8. **Pearce J., Niblett R., Booth P.**, « Les nécropoles romaines en Grande-Bretagne. Nouvelles découvertes », Dossiers d'archéologie, 2008,330:128-135. Andrew Simmonds, Nicholas Marquez-Grant and Louise Loe, Life and death in a Roman city. Excavation of a Roman cemetery with a mass grave at 120-122 London road, Gloucester, Oxford Archaeology Monographs 6, Oxford, 2008.
9. **Lo Cascio E.** L'impatto della 'peste antonina'. Bari, 2012:63-78.
10. Life in the limes: studies of the people and objects of the Roman frontiers. Oxford-Philadelphia, Oxford books, ed. Rob Collins and Frances McIntosh: 199-205.